

Aus der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Detlef K. Bartsch
des Fachbereichs Medizin der Philipps- Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit der Klinik für Thoraxchirurgie des Agaplesion Markus
Krankenhauses Frankfurt Chefarzt: Prof. Dr. med. Joachim Schirren

Titel der Dissertation

Manschettenresektionen in der Metastasenchirurgie der Lunge
Indikation - Technik - Ergebnisse

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg

vorgelegt von

Moritz Carl Georg Schirren

aus Friedrichshafen

Marburg 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 19.08.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. A. Kirschbaum

1. Korreferent: Prof. Dr. P. Alter

Meiner Frau Valeria und meiner
Tochter Josephine gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Definition erweiterte Metastasenresektion	7
1.2. Historisches.....	7
1.2.1. Historisches zur Resektionstechnik	7
1.2.2. Historisches zur endobronchialen Metastasierung.....	8
1.3. Indikation der Lungenmetastasenresektion.....	8
1.4. Resektionsverfahren.....	9
1.4.1. Sicherheitsabstände	9
1.4.2. Keilresektionen in der Metastasenchirurgie	9
1.4.3. Segmentresektionen in der Metastasenchirurgie	10
1.4.4. Lobektomien in der Metastasenchirurgie	10
1.4.5. Pneumonektomien in der Metastasenchirurgie	11
1.5. Manschettenresektionen in der Metastasenchirurgie	12
1.5.1. Manschettenresektionen beim Lungenkarzinom.....	12
1.5.2. Bronchovaskuläre Manschettenresektionen	13
1.5.3. Indikationen zur Manschettenresektionen bei Metastasen.....	15
1.5.4. Manschettenresektionen bei Lymphknotenbefall	17
1.6. Endobronchiale Metastasen (EBM)	17
1.6.1. Klinik endobronchialer Metastasen	18
1.6.2. Bildgebende Diagnostik bei endobronchialen Metastasen	18
1.6.3. Bronchoskopie bei endobronchialen Metastasen.....	20
1.6.4. Differentialdiagnose primäres Lungenkarzinom	20
1.6.5. Therapie endobronchialer Metastasen.....	21
1.7. Lymphknotendisektion in der Metastasenchirurgie.....	22
1.8. Zielsetzung der Dissertation	24
2. Material und Methodik	25
2.1. Untersuchungszeitraum und Patientenkollektiv.....	25
2.2. Datenerfassung und Staging	25
2.2.1. Datenerfassung	25
2.2.2. Onkologisches Staging	25
2.2.3. Endoskopisches Staging	26
2.2.4. Funktionelles Staging	27
2.2.5. Indikation zur Operation.....	27
2.2.6. Multimodale Therapie	28

2.2.7.	Vorgehen bei bilateraler Metastasierung.....	28
2.3.	Technik der Manschettenresektion	28
2.3.1.	Allgemeines Vorgehen.....	28
2.3.2.	Resektionsphase Lobektomie (rechts).....	30
2.3.3.	Manschettenresektion am rechten Bronchialbaum	30
2.3.3.1.	Oberlappenmanschettenresektion	30
2.3.3.2.	Untere Bilobektomie mit Y- Manschette Hauptbronchus.....	30
2.3.3.3.	Unterlappenresektion mit Y- Manschette Br. Intermedius	30
2.3.3.4.	Erweiterte Pneumonektomie mit Bifurkationsresektion	31
2.3.4.	Resektionsphase Lobektomie (links)	32
2.3.5.	Manschettenresektion am linken Bronchialbaum	33
2.3.5.1.	Oberlappendoppelmanschettenresektion	33
2.3.5.2.	Unterlappenresektion mit Y- Manschette Hauptbronchus	33
2.3.6.	Rekonstruktionsphase	34
2.3.6.1.	Bronchusanastomose	34
2.3.6.2.	Vaskuläre Anastomose.....	36
2.4.	Postoperatives Vorgehen	37
2.4.1.	Postoperative Bronchoskopie	37
2.4.2.	Postoperative Tumorboardvorstellung	37
2.4.3.	Diagnosestellung der Metastasierung	38
2.5.	Datenauswertung und untersuchte Parameter.....	38
2.6.	Durchführung des Follow up	39
2.7.	Statistische Auswertung	40
3.	Ergebnisse	41
3.1.	Patientenkollektiv.....	41
3.2.	Primärtumorbezogene Daten.....	41
3.2.1.	Patientenkollektiv Karzinom.....	41
3.2.2.	Patientenkollektiv Sarkom.....	42
3.2.3.	Patientenkollektiv Melanom	43
3.3.	Stagingbezogene Daten	44
3.3.1.	Onkologisches Staging	44
3.3.2.	Funktionelles Staging	44
3.4.	Lungenmetastasenbezogene Daten	45
3.4.1.	Erneute Lungenmetastasierung nach Vollremission	46
3.4.2.	Befallsmuster vor der Manschettenresektion	46
3.5.	Bronchoskopischer Befund.....	47

3.6.	Indikation zur Manschettenresektion.....	48
3.7.	Systemtherapeutische Vorbehandlung	49
3.8.	Eingriffsbezogene Daten	49
3.9.	Kontralaterale Metastasektomie.....	50
3.10.	Postoperative Morbidität und Mortalität.....	50
3.11.	Ergebnisse der histopathologischen Aufarbeitung	51
3.12.	Einteilung nach Risikogruppe	53
3.13.	Postoperativer Status	54
3.14.	Follow- up bezogene Daten	54
3.15.	Überlebensraten	56
3.15.1.	Gesamtüberleben	56
3.15.2.	Überleben nach Indikation	56
3.15.3.	Überleben nach Tumortyp	57
3.15.4.	Überleben kolorektales Karzinom und Nierenzellkarzinom	57
3.15.5.	Überleben nach Intervall ED – Resektion	58
3.15.6.	Überleben nach ECOG- Status.....	58
3.15.7.	Überleben nach Alter	59
3.15.8.	Überleben bei endobronchialer Metastasierung.....	60
3.15.9.	Überleben nach Entstehungsmechanismus der EBM	60
3.15.10.	Überleben nach Nodalstatus und -stadium	61
3.15.11.	Überleben nach Risikogruppierung.....	63
3.15.12.	Überleben bei Metastasierung im erhaltenen Parenchym.....	64
3.15.13.	Überleben bei R2 kontralateral	65
3.15.14.	Überleben bei pulmonalem Rezidiv	65
3.15.15.	Überleben bei extrathorakaler Metastasierung im Verlauf.....	66
4.	Diskussion	69
4.1.	Diskussion der Methode	69
4.1.1.	Patientenanzahl und Studiendauer	69
4.1.2.	Studiendesign.....	70
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	71
4.2.1.	Besonderheiten des untersuchten Kollektivs bei EBM	71
4.2.1.1.	Behandelte Tumorentitäten.....	71
4.2.1.2.	Verteilung der endobronchialen Metastasierung	72
4.2.1.3.	Entstehungsmuster der endobronchialen Metastasierung.....	73
4.2.2.	Gemeinsamkeiten des Kollektivs mit publizierten Arbeiten	73
4.2.2.1.	Häufigkeit extrabronchialer Metastasen	73

4.2.2.2.	Krankheitsfreies Intervall	74
4.3.	Manschettenresektionen in der Metastasenchirurgie	75
4.3.1.	Resektionsformen.....	75
4.3.2.	Radikalität.....	75
4.3.3.	Morbidität und Mortalität	77
4.3.4.	Bilaterale Lobektomien bzw. Manschettenlobektomien.....	78
4.3.5.	Vorgehen bei bilateralem Befall	79
4.4.	Vergleich des Überlebens nach Manschettenresektion.....	80
4.4.1.	Überleben in Abhängigkeit des Tumortyps	80
4.4.2.	Überleben bei Nierenzell- und kolorektalen Karzinomen.....	80
4.4.3.	Manschettenresektionen im Vergleich zur Pneumonektomie	80
4.4.4.	Einfluss der Manschettenresektion auf das Gesamtüberleben.....	81
4.4.5.	Vergleich mit konservativ behandelten Kollektiven	82
4.5.	Prognose bei Lymphknotenbefall.....	84
4.6.	Überleben nach Risikogruppe.....	84
4.7.	Manschettenresektionen im Vergleich zur Strahlentherapie.....	85
4.8.	Die Effizienz der Manschettenresektion bei EBM.....	85
4.9.	Ausblick.....	86
5.	Zusammenfassung	87
6.	Summary	89
7.	Literaturverzeichnis.....	91
	Abbildungsverzeichnis	100
	Tabellenverzeichnis.....	101
	Anlagen	102
	Lebenslauf	107
	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	109
	Danksagung	110
	Ehrenwörtliche Erklärung	111

Abkürzungsverzeichnis

5 J ÜR	5- Jahres Überlebensraten
Abb.	Abbildung
Br. Intermedius	Bronchus intermedius
EBM	Endobronchiale Metastasierung
ECOG	Eastern Co-operative of Oncology Group.
ED	Erstdiagnose
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
HB	Hauptbronchus
IE	Internationale Einheiten
IRLM	International Registry of Lung Metastases
KFI	Krankheitsfreies Intervall
KI	Konfidenzintervall
Lig.	Ligamentum
ML	Mittellappen
Nd: YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
OL	Oberlappen
OR	Odds Ratio
PET- CT	Positronen- Emissions- Computertomographie
R 2	Makroskopisch inkomplette Resektion
R 1	Mikroskopisch inkomplette Resektion
R0	Mikroskopisch vollständige Resektion
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
UICC	Union internationale contre le cancer

1. Einleitung

Metastasenresektionen stellen eine Säule der modernen Thoraxchirurgie dar (Schirren J et al. 2017).

Als etablierte Prognosefaktoren, die für eine langfristige Remission nach Lungenmetastasenresektion sprechen, gelten die Vollremission nach der Resektion, solitäre Metastasen sowie ein krankheitsfreies Intervall von > 36 Monaten (Pastorino et al. 1997).

Das *International Registry of Lung Metastases* (IRLM) beschrieb bei 5206 Patienten, die im Zeitraum zwischen 1991 und 1995 an Lungenmetastasen operiert wurden, einen Anteil von 2383 solitären Metastasen (46%). Der Anteil kolorektaler Karzinommetastasen betrug dabei 12,3%. Die technisch unkomplizierte Keilresektion war mit 67% die dominierende Resektionsform. (Pastorino et al. 1997).

Van Dorp et al. (2020) zeigten bei 2090 Patienten, die im Zeitraum von 2012 - 2017 in den Niederlanden an Lungenmetastasen operiert wurden, einen Anteil solitärer Metastasen von 79,6% (1663 Patienten). 52% der Behandelten (1087) waren an einem kolorektalen Karzinom erkrankt. Der Anteil der Keilresektionen betrug 70,7% (van Dorp et al. 2020).

Für den Zeitraum der Jahre 2000 bis 2011 zeigte sich in den Vereinigten Staaten von Amerika eine Zunahme der Lungenmetastasenresektionen. Schätzungen gehen allein beim kolorektalen Karzinom von 19,590 Resektionen (95% KI 18,994 - 20,185) innerhalb des genannten Zeitraums aus. Im Vergleich der Jahre 2000 und 2011 zeigte sich eine Zunahme von Lungenmetastasenresektionen um 111% 1184 Fälle (95% KI 1030-1338 Fälle) vs. 2501 Fälle (95% KI 2249-2752 Fälle)). Innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden Verbesserungen der Systemtherapie beim kolorektalen Karzinom erzielt. Die Zunahme der Operationsfrequenz wurde mit Verbesserung der Systemtherapie in Verbindung gebracht (Bartlett et al. 2015).

Erkenntnisse zum Überleben nach Lungenmetastasenresektionen sind durch einen hohen Anteil solitärer Metastasen und unkomplizierter Keilresektionen beeinflusst (Pastorino et al.1997, Vogt- Moykopf et al. 1994).

Der Einfluss der chirurgischen Therapie auf das Überleben bei zentralen, teilweise endobronchial wachsenden Metastasen, die komplexe anatomische Resektionen erfordern, ist unklar.

1.1. Definition erweiterte Metastasenresektion

Eine eindeutige Definition, was unter dem Begriff der erweiterten Metastasenresektion zusammenzufassen ist, existiert nicht (Hoetzenecker et al. 2015).

Grundsätzlich handelt es sich um Eingriffe bei denen das übliche Resektionsausmaß überschritten wird. Dies entspricht gewöhnlich bis zu drei nicht - anatomischen Resektionen (Migliore et al. 2010).

Folglich sind Eingriffe bei denen entweder überdurchschnittlich viele Metastasen oder wiederkehrende Metastasen reseziert werden bzw. bei denen das Resektionsausmaß groß ist, als erweitert zu bezeichnen (Hoetzenecker et al. 2015).

Als Eingriffe mit großem Resektionsausmaß galten ursprünglich nur primäre und sekundäre Pneumonektomien, atypische oder anatomische Lungenresektionen en bloc mit Brustwand, Zwerchfell, Perikard oder V. cava superior (Putnam et al. 1993).

Ihr Anteil beträgt 3 % - 10% an allen Metastasenresektionen (Casiraghi et al. 2015, Tanju et al. 2010).

Die Gruppe der erweiterten Metastasenresektionen wurde explizit um broncho- und angioplastische Resektionen (sog. Manschettenresektionen) erweitert (Casiraghi et al. 2015, Shiono et al. 2015, Tanju et al. 2010).

Die Indikation zur erweiterten Metastasenresektion basiert auf einer interdisziplinären Einzelfallentscheidung, da die Erkenntnisse zur erweiterten Metastasenchirurgie allein auf Fallserien mit geringer Anzahl und retrospektiven Analysen weniger thoraxchirurgischer Zentren basieren. Zentral gelegene ggf. endobronchial wachsende Lungen- bzw. Lymphknotenmetastasen stellen eine Indikation für erweiterte Resektionen dar (Hoetzenecker et al. 2015).

1.2. Historisches

1.2.1. Historisches zur Resektionstechnik

Die Ursprünge der Lungenmetastasenchirurgie sind in der chirurgischen Therapie von primären Malignomen der Brustwand zu suchen. Lungenmetastasen wurden simultan reseziert, wenn sie im Rahmen der Brustwandtumorresektion detektiert wurden. Die Resektionen erfolgten atypisch (Weinlechner 1882, Krönlein 1884).

Divis (1927) beschrieb die erste alleinige Lungenmetastasenresektion bei einem Weichteilsarkom. Röpke (1937) führte 1932 die erste Lobektomie im Rahmen einer Metastasenresektion durch. Manschettenresektionen im Rahmen von Metastasenresektionen wurden erstmalig 1959 beschrieben (Johnston & Jones 1959).

In ersten größeren Kollektiven zur Metastasenchirurgie der Lunge zeigte sich ein hoher Anteil anatomischer Resektionen (Alexander & Haight 1947). Das Konzept der kurativen

intendierten Metastasenresektion wird 1965 erstbeschrieben, die atypische Resektion wird als effizientes Verfahren etabliert (Thomford et al. 1965).

Unter dem Sammelbegriff der sublobären Resektion (Keil-, Laser- und Segmentresektionen) sind die häufigsten Resektionsformen zusammengefasst. Sie stellen die heutigen Standardresektionsverfahren dar (Pastorino et al. 1997, van Dorp et al. 2020, Vogt- Moykopf et al. 1994, Welter et al. 2012).

1.2.2. Historisches zur endobronchialen Metastasierung

Eine endobronchiale Metastasierung eines extrapulmonalen Malignoms wurde erstmalig im Jahre 1890 post mortem beschrieben. Es zeigte sich das Einbrechen einer Sarkometastase in den linken Oberlappenbronchus (Zenker 1890).

Der erste bronchoskopische Nachweis gelingt Vinson & Martin (1932) bei einer Nierenzellkarzinommetastase.

Sørensen (2004) zeigte innerhalb einer Review, dass für alle häufigen soliden Tumore endobronchiale Metastasen beschrieben sind.

1.3. Indikation der Lungenmetastasenresektion

Lungenmetastasenresektionen können in kurativer und palliativer Intention erfolgen (Schirren J et al. 1998). Das Ziel der kurativen Resektion ist die Schaffung einer Vollremission der Tumorerkrankung durch das Entfernen aller sicht- und tastbaren Metastasen (Migliore et al. 2010, Schirren J et al. 2017). Bei der palliativen Metastasenresektion steht die Behandlung einer bestehenden oder drohenden Lokalkomplikation im Vordergrund. Die Möglichkeit alle Metastasen resektieren zu können, muss nicht gegeben sein (Schirren J et al. 1998).

Die thorakale Metastasenresektion ist interdisziplinär abzustimmen. Sie ist ein lokales Therapieverfahren einer generalisierten Tumorerkrankung. Unabhängig von der Therapieintention muss sie sich stets mit nicht- operativen Verfahren messen (Schirren M et al. 2014).

Thomford et al. (1965) und Vogt Moykopf et al. (1994) definierten Voraussetzungen für eine Lungenmetastasenresektion in kurativer Intention. Diese waren:

- Ein sanierter Primärtumor
- Keine extrathorakalen Metastasen
- Funktionelle Operabilität
- Technische Operabilität

Bei singulären, lokal behandelbaren extrathorakalen Metastasen können die Voraussetzungen zur kurativen Lungenmetastasenresektion im Einzelfall fortbestehen.

1.4. Resektionsverfahren

Die Resektion von Lungenmetastasen erfolgt nicht nach den gleichen Regeln wie die des Lungenkarzinoms. Sie erfolgt vornehmlich ohne Beachtung anatomischer Grenzen (Keil- und Laserresektionen) (Vogt- Moykopf et al. 1994).

1.4.1. Sicherheitsabstände

Die Resektionsverfahren müssen darauf abzielen, dass alle prä- und intraoperativ detektierten Metastasen vollständig unter maximalem Parenchymerhalt entfernt werden. Zur Vermeidung von lokalen Rezidiven werden Sicherheitsabstände von 0.5-1 cm empfohlen. (Rusch 1995) In Abhängigkeit der Tumorgöße, sowie der Tumorentität kann hiervon abgewichen werden (Welter et al. 2011).

Die anatomische Resektion im Sinne einer Lobektomie erbringt keinen Überlebensvorteil (Mineo et al. 2001).

Der Erhalt von Lungenparenchym und Lungenfunktionsreserve ermöglicht erneute Metastasenresektionen im Falle wiederholter Metastasierung (Sponholz et al. 2017).

1.4.2. Keilresektionen in der Metastasen Chirurgie

Die Keilresektion gilt als Resektionsverfahren der Wahl zur Entfernung peripher gelegener Metastasen ohne Bezug zu größeren Bronchien oder Gefäßen.

Sie kann als sog. Klemmresektion (sog. „Clamp resection“) unter Einsatz von linearen Klammernahtgeräten oder unter Zuhilfenahme eines Lasers erfolgen.

Die Resektion mittels linearen Klammernahtgeräten ist am verbreitetsten (Internullo et al. 2008). Um eine R0 Resektion sicherzustellen, muss die Metastase in allen Ebenen von Lungenparenchym umgeben sein (Leschber 2014). Der Anteil der Keilresektionen beträgt 56%- 71% an allen Resektionen (Pastorino et al. 1997, van Dorp et al. 2020, Vogt- Moykopf et al. 1994, Welter et al. 2012).

Tab. 1.1.: **Keilresektionen in der Metastasen Chirurgie**

Studie	Zeitraum	Patienten	Keil n [%]
van Dorp et al. 2020	2012-2017	2090	1477 [71]
Pastorino et al. 1997	1991-1995	5,206	3473[67]
Vogt Moykopf et al. 1994	1972-1991	843	478 [56]

Keil: Keilresektion höchste Resektionsform;

1.4.3. Segmentresektionen in der Metastasenchirurgie

Die Segmentresektion kommt als Resektionsverfahren zur Anwendung, wenn eine Metastase nicht über eine Keilresektion R0 respektabel ist. Dies ist der Fall, wenn sie zu zentral gelegen ist, Bezug zu Segmentarterien, -venen oder -bronchien hat, oder wenn die Größe der Metastase eine Keilresektion nicht zulässt (Berry 2014). Neben diesen technischen Indikationen sind tumorspezifische Parameter bei der Resektionsform zu bedenken.

Untersuchungen beim kolorektalen Karzinom zeigen, dass beispielsweise der RAS Mutationsstatus Einfluss auf die Häufigkeit eines lokalen Rezidivs nach Metastasenresektion hat. Eine anatomische Resektion, im Sinne der Segmentresektion, führt im Vergleich zur Keilresektion zur Verbesserung des Gesamtüberlebens und zur Reduktion eines Lokalrezidivs (Renaud et al. 2019).

Die Segmentresektion ist im Vergleich zur Lobektomie mit einer signifikant geringeren Abnahme der Lungenfunktion verbunden (Keenan et al. 2004, Harada et al. 2005). Nur wenn über die Segmentresektion keine R0 Resektion möglich ist, sollte eine Lobektomie erfolgen (Berry 2014). Der Anteil der Segmentresektionen beträgt 4,3% - 39%. (Bölükbas et al. 2014, Pastorino et al. 1997, Vogt- Moykopf et al. 1994, Welter et al. 2012).

Tab.1.2.: **Segmentresektionen in der Metastasenchirurgie**

Studie	Zeitraum	Patienten	Segment n [%]
van Dorp et al. 2020	2012-2017	2090	89[4,3]
Welter et al. 2012	2008-2010	117	27 [23]
Bölükbas et al. 2014	1999-2010	224	65 [39]
Pastorino et al. 1997	1991-1995	5,206	449 [9]
Vogt Moykopf et al. 1994	1972-1991	843	102 [13]

Segment: Segmentresektion höchste Resektionsform;

1.4.4. Lobektomien in der Metastasenchirurgie

Eine Indikation zur Lobektomie ergibt sich bei zentral gelegenen oder sehr großen Metastasen. Multiple Metastasen im gleichen Lappen können, wenn nicht anderweitig respektabel die Lobektomie bedingen (Shiono et al. 2015).

Der mit der Lobektomie einhergehende Lungenparenchymverlust und die dadurch bedingte Reduktion der Lungenfunktion führen zu einer zurückhaltenden Anwendung.

Ihr Anteil an allen Lungenmetastasenresektionen beträgt 14%-27% (Pastorino et al. 1997, Shiono et al. 2015, van Dorp et al. 2020, Vogt- Moykopf et al. 1994).

Tab.1.3.: Lobektomien in der Metastasenchirurgie

Studie	Zeitraum	Patienten	Lobektomie n [%]
van Dorp et al. 2020	2012-2017	2090	457[22]
Shiono et al. 2015	1980-2013	4363	612 [14]
Pastorino et al. 1997	1991-1995	5,206	1109 [21]
Vogt Moykopf et al. 1994	1972-1991	843	228 [27]

Lobektomie: Lobektomie höchste Resektionsform

1.4.5. Pneumonektomien in der Metastasenchirurgie

Der Anteil der Pneumonektomie in der Metastasenchirurgie beträgt 0,7% - 3% (van Dorp et al. 2020, Matsutani et al. 2017, Pastorino et al. 1997, Vogt-Moykopf et al. 1994, Putnam et al. 1993). Eine Indikation zur Pneumonektomie ergibt sich bei sehr großen Metastasen und solchen die zentrale Hilusstrukturen so infiltrieren, dass diese nicht separiert werden können (Migliore et al. 2010).

Jede Pneumonektomie ist mit relevanten physiologischen Veränderungen verbunden und birgt im Vergleich zur Lobektomie, Segment- oder Keilresektion ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (Salati et al. 2013, Schirren J et al. 1998). Da viele Patienten im Rahmen eines erneuten Rezidivs belastende Systemtherapien erhalten können, ist die zusätzliche funktionelle Belastung der Pneumonektomie mit ihrem Nutzen aufzuwiegen (Hoetzenecker et al. 2015).

Die Rolle der Pneumonektomie in der Metastasenchirurgie wird kontrovers bewertet, für viele Thorachirurgen stellt sie eine absolute Kontraindikation dar (Internullo et al. 2008).

Tab.1.4.: Pneumonektomien in der Metastasenchirurgie

Studie	Zeitraum	Patienten	Pneumonektomie n [%]
van Dorp et al. 2020	2012-2017	2090	15[0,7]
Matsutani et al. 2017	1984-2013	4742	55[1]
Pastorino et al. 1997	1991-1995	5,206	133 [3]
Vogt Moykopf et al. 1994	1972-1991	843	21[2]
Putnam et al. 1993	1981-1992	1200	38[3]

1.5. Manschettenresektionen in der Metastasen Chirurgie

Fallberichte und kleinere Fallserien berichten über Manschettenresektionen in der Metastasen Chirurgie (Casiraghi et al. 2015, Kim AW et al. 2009, Tanju et al. 2010, Tayama et al. 1998).

Die größte Fallserie beinhaltet 34 Manschettenresektionen einschließlich 12 Doppelmanschettenresektionen. Mit einer Häufigkeit von 2,6% entsprach die Anzahl der Manschettenresektionen dem der Pneumonektomien im Kollektiv (Vogt Moykopf et al. 1994). Manschettenresektionen kommen in der Metastasen Chirurgie vermutlich häufiger zur Anwendung als sie publiziert werden (Kim AW et al. 2009).

1.5.1. Manschettenresektionen beim Lungenkarzinom

Price Thomas übertrug 1947 Erkenntnisse der Tracheachirurgie auf den Bronchialbaum und führte am rechten Oberlappen die erste Manschettenresektion zur Behandlung eines Adenoms durch (Thomas 1956). Aus heutiger Sicht handelte es sich wahrscheinlich um ein Karzinoid, das den Oberlappenbronchus verschloss und teilweise in den Hauptbronchus ragte.

Allison führte 1952 die erste Oberlappenmanschettenresektion zur Behandlung eines Lungenkarzinoms durch (Johnston & Jones 1959). Vogt Moykopf et al. zeigten, dass Manschettenresektionen bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen sicher anwendbar sind und forderten einen liberaleren Einsatz der Manschettenresektion (Vogt- Moykopf et al. 1986).

Manschettenresektionen kamen dann zur Anwendung, wenn die kardiale oder pulmonale Funktionsreserve eine Pneumonektomie verbat. Beim Patienten ohne Einschränkungen der funktionellen Reserve betrachtete man die Manschettenresektion nur dann als Verfahren der Wahl, wenn niedrig maligne oder benigne Tumoren reseziert wurden. Beim Lungenkarzinom, besonders wenn ein Lymphknotenbefall bestand, wurde eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven nach Manschettenresektionen vermutet (Spiguel & Ferguson 2007).

An 2984 Patienten (876 Manschettenresektionen (29%) und 2108 Pneumonektomien (71%)) konnten Ma et al. in einem Review die vermutete Überlegenheit der Pneumonektomie bzgl. der Lokalkontrolle widerlegen. Die Manschettenresektion ist mit niedrigerer Morbidität und Mortalität als die Pneumonektomie durchführbar und hat ein längeres Überleben (Ma et al. 2007).

Wenn technisch durchführbar sollte die Manschettenresektion der Pneumonektomie vorgezogen werden (Pagés et al. 2017).

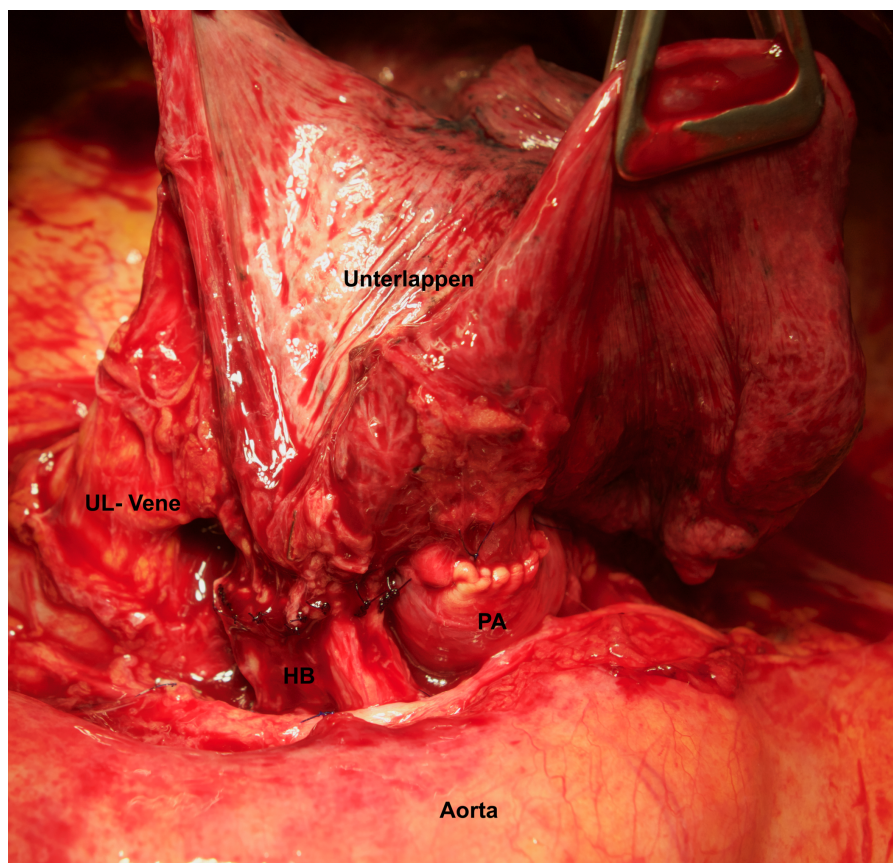
Sie beeinträchtigt die Lungenfunktion nur gering. Sechs Monate nach Operation zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen prä- und postoperativer Lungenfunktion und – perfusion (Schirren J et al. 2009).

1.5.2. Bronchovaskuläre Manschettenresektionen

Bronchialbaum und Pulmonalarterie stehen in engem Lagebezug zueinander. Neben der Infiltration des Bronchus ist eine Infiltration der Pulmonalarterie möglich. Zur R0-Resektion kann eine angioplastische Erweiterung im Sinne einer tangentialen Resektion oder einer Segmentresektion notwendig werden.

Erfolgt neben der Bronchusmanschetten- eine zusätzliche pulmonalarterielle Segmentresektion mit anschließender End- zu Endanastomose ist von einer Doppelmanschettenresektion zu sprechen (Pichlmaier & Spelsberg 1971, Vogt-Moykopf et al. 1994).

Abb.1.1. **Bronchovaskuläre Manschettenresektion** (Doppelmanschettenresektion)



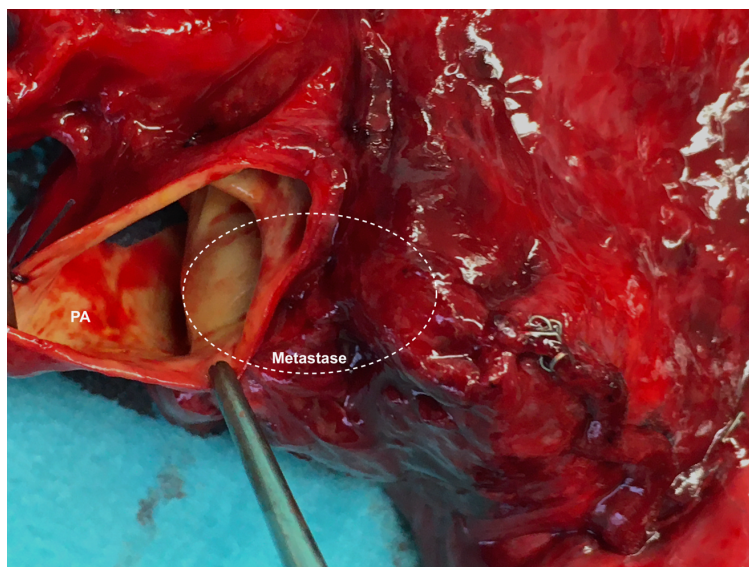
Der Unterlappen wird an den linken Hauptbronchus (HB) anastomosiert.
Vaskuläre Anastomose (PA)

Abb.1.2.a und b: **Doppelmanschette links bei Infiltration der Pulmonalarterie**



HB: Hauptbronchus; OL: Oberlappenbronchus; PA: Pulmonalarterie;
--- Sarkometastase

Abb.1.2.b. **Doppelmanschette links bei Infiltration der Pulmonalarterie**



Vergrößerte Aufnahme; Pelottierung der Pulmonalarterie (PA) durch infiltrierende
Sarkometastase

1.5.3. Indikationen zur Manschettenresektion bei Metastasen

Aus der Lungenkarzinomchirurgie sind vier Indikationstypen übertragbar (Faber 1998).

Eine Indikation zur Manschettenresektion kann sich ergeben bei:

- Metastasen im Hauptbronchus (Abb. 1.3.)
- endobronchialen Metastasen im Bereich des Lappenostiums (Abb.1.4.)
- extrabronchialen Metastasen im Bereich des Lappenbronchus
- zentralen Lymphknotenmetastasen (Abb.1.2.)

Abb.1.3.: **EBM rechter Hauptbronchus (Niere)** (Formalinfixiertes Präparat)



Zentrale endobronchiale Metastase (*) mit Einbruch in den Oberlappenbronchus und Wachstum bis in den Hauptbronchus (Pfeil)

Abb. 1.4. **EBM linker Oberlappen (Niere)** (Formalinfixiertes Präparat)



--- Absetzungsebene konventionelle Oberlappenektomie; LK: Lymphknotenmetastase,
EBM: endobronchiale Metastase

Abb.1.5.: **Extrabronchiale Lymphknotenmetastase bei Kolonkarzinom**



Lymphknotenmetastase (Pfeil) mit peribronchialer Infiltration des Oberlappenbronchus

1.5.4. Manschettenresektionen bei Lymphknotenbefall

Bei der Resektion des Lungenkarzinoms im nodal negativen Stadium gilt die uneingeschränkte Empfehlung, dass auf Grund der längeren Überlebensraten, der niedrigeren postoperativen Morbidität und Mortalität sowie der besseren postoperativen Lebensqualität, wenn immer technisch durchführbar, die Manschettenresektion der Pneumonektomie vorgezogen werden sollte. (Spiguel & Ferguson 2007).

Im Falle eines Lymphknotenbefalles wird die Lokalkontrolle der Manschettenresektion im Vergleich zur Pneumonektomie in Frage gestellt. (Schirren J et al. 2013).

Durch die Kombination einer kompartimentorientierten systematischen Lymphknotendisektion mit einer Manschettenresektion gelingt auch im Falle eines Lymphknotenbefalles eine außergewöhnliche Lokalkontrolle mit gutem Langzeitüberleben, so dass auch im nodal positiven Stadium zur Manschettenresektion geraten wird (Schirren et al. 2011).

Manschettenresektionen sind auch nach neoadjuvanter Therapie ohne Erhöhung der Morbidität und Mortalität durchführbar und somit in einem multimodalen Therapiekonzept einsetzbar (Gonzalez et al. 2013a).

1.6. Endobronchiale Metastasen (EBM)

Eine endobronchiale Metastasierung eines nicht pulmonalen Malignoms (EBM) liegt vor, wenn in den bronchoskopisch einsehbaren Abschnitten des Bronchialbaumes Tumorgewebe zur Darstellung kommt, dessen histopathologische Aufarbeitung mit der des extrapulmonalen Malignoms identisch ist (Kiryu et al. 2001, Marchoni et al. 2014).

Zentrale endobronchiale Metastasen sind im Vergleich zu peripheren, extrabronchialen Metastasen selten. Besonders häufig werden endobronchiale Metastasen bei Mamma-, Nierenzell- und Kolonkarzinomen beschrieben (Akoglu et al. 2005, Katsimbri et al. 2000, Marchioni et al. 2014, Shepard 1982).

Endobronchiale Metastasen können zu jedem Zeitpunkt einer Tumorerkrankung auftreten. Ein langes Intervall zwischen Erstdiagnose und Nachweis der endobronchialen Metastasierung ist typisch. Im Median beträgt dieses 50 Monate (0-150 Monate) (Sørensen 2004).

Endobronchiale Metastasen sind eine seltene, aber klinisch relevante Differentialdiagnose eines endobronchialen Tumors (Katsimbri et al. 2000). Etwa 2%-4% aller endobronchialen Tumore entsprechen endobronchialen Metastasen (Dursun et al. 2005, Marchioni et al. 2014).

Tab 1.5.: Anteil der EBM an allen endobronchialen Tumoren

Studie	BRSK	Endobronchial [%]	EBM [%]
Dursun et al. 2005	5249	1215[23]	25 [2]
Marchioni et al. 2014	4208	781 [19]	31[4]

1.6.1. Klinik endobronchialer Metastasen

Peripher im Lungenparenchym gelegene Metastasen verursachen gewöhnlich eher keine Beschwerden (Yamamoto et al. 1996).

Endobronchiale Metastasen (EBM) werden frühzeitig symptomatisch. Der Anteil asymptomatischer Patienten liegt unter 30% (Akoglu et al. 2005, Dursun et al. 2005, Kim JH et al. 2013, Lee et al. 2013, Marchioni et al. 2014). Als typische Trias der endobronchialen Metastasierung gelten Reizhusten, Dyspnoe und Hämoptysen.

Die Symptome sind von denen zentraler Lungenkarzinome nicht zu unterscheiden (Baumgartner & Mark 1980).

Tab. 1.6.: Symptome endobronchialer Metastasen (EBM)

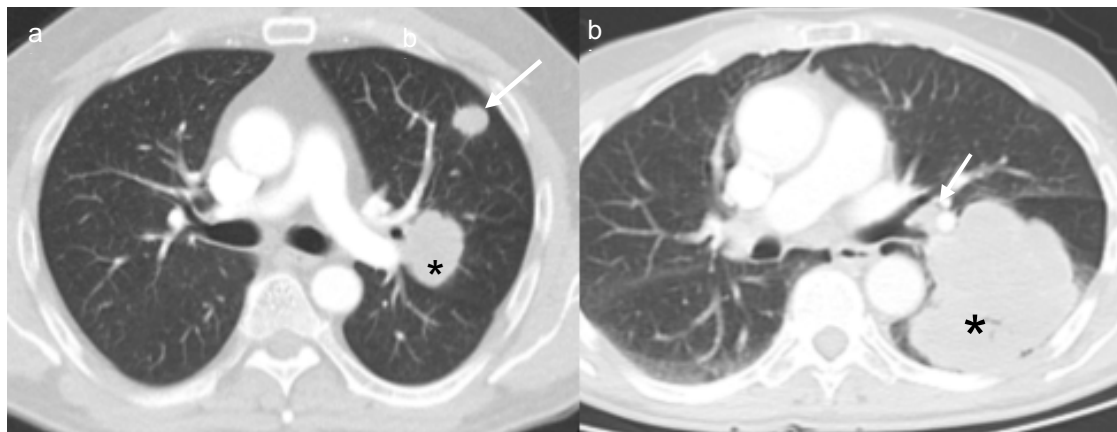
Studie	Symptome bei Diagnose			
	Husten [%]	Hämoptysen[%]	Dyspnoe[%]	Keine[%]
Akoglu et al. 2005	67	33	80	0
Dursun et al. 2005	62	72	n.d.	17
Kim JH et al. 2013	55	11	33	0
Lee et al. 2013	51	14	28	28
Marchioni et al. 2014	22	12	17	24
<i>n.d. nicht definiert.;</i>				

1.6.2. Bildgebende Diagnostik bei endobronchialen Metastasen (EBM)

Die konventionelle Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax kann bei endobronchialen Metastasen ohne pathologischen Befund erscheinen (Baumgartner & Mark 1980). Die Computertomographie hat hingegen bei der Diagnostik endobronchialer Metastasen

eine hohe Sensitivität bei eingeschränkter Spezifität. (Akoglu et al. 2005, Katsimbri et al. 2000, Kim JH et al. 2013, Kiryu et al. 2001, Lee et al. 2013).

Abb.1.6.: CT Befunde bei EBM



a EBM bei zentralen Metastasen(*) (Kolonkarzinome) zusätzliche Metastase im linken Oberlappen (Pfeil); Resektion über Doppelmanschettenresektion

b EBM bei zentraler Metastase im linken Unterlappen (*) und Lymphknotenmetastase (Pfeil) am Lingulabronchus; Resektion: Unterlappenresektion mit Y Manschettenresektion

In der Regel bestehen mehrere Befunde gleichzeitig, die sich gegenseitig bedingen. Endobronchiale Metastasen (EBM) können direkt in Form eines zentralen Tumors oder einer Lymphadenopathie zur Darstellung kommen oder indirekt in Form von Atelektase oder Pleuraerguss. Begleitend bestehende Rundherde erhärten den Verdacht auf eine metastasierende Erkrankung (Akoglu et al. 2005, Katsimbri et al. 2000, Kim JH et al. 2013, Kiryu et al. 2001, Lee et al. 2013).

Tab.1.7.: CT Befunde bei EBM

Studie	Computertomographischer Befund				
	TU[%]	RH[%]	LK[%]	Atelektase[%]	Erguss [%]
Akoglu et al. 2005	33	53	40	27	40
Katsimbri et al. 2000	n.d.	13	50	38	25
Kim JH et al. 2013	56		11	28	11
Kiryu et al. 2001	31	38	19	25	-
Lee et al. 2013	35	23	5	23	7
Marchioni et al 2014	26	53	47	28	23

TU: zentraler Tumor; RH: Rundherd(e); LK: Lymphadenopathie mediastinal/hilär; n.d.: nicht definiert

1.6.3. Bronchoskopie bei endobronchialen Metastasen

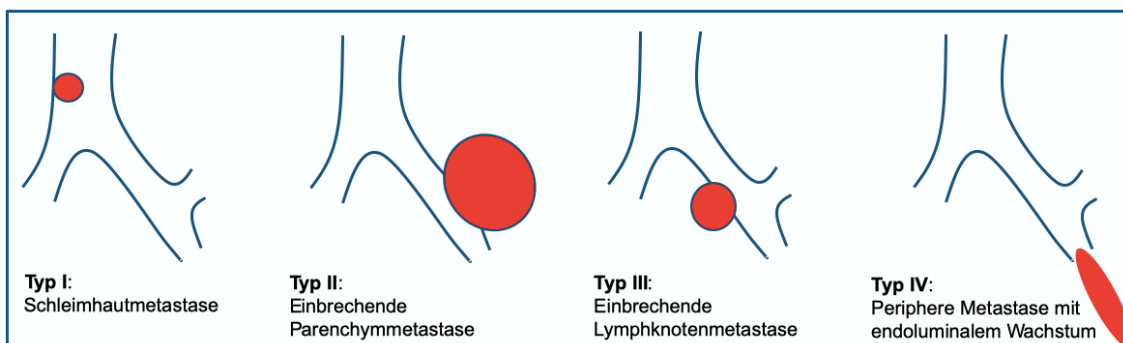
Der bronchoskopische Befund endobronchialer Metastasen entspricht dem zentraler Lungenkarzinome, die Unterscheidung gelingt nur histopathologisch (Lee et al. 2013). Zentrale Tumore können exophytisch im Lumen des Bronchus wachsen und dieses teilweise oder vollständig verlegen. Peribronchial gelegene Tumore können durch Kompression von außen das Lumen partiell oder vollständig okkludieren. Die Infiltration der Lamina submucosa der Bronchialwand ist möglich. Der beteiligte Atemweg zeigt sekundäre Veränderungen in Form eines Erythems, eines Verstreichens des Schleimhautreliefs oder einer Verdickung der Schleimhaut bei Infiltration. Die histologische Sicherung gelingt beim exophytisch wachsenden Tumor einfacher als beim Submukösen (Mazzone et al. 2002).

Tab.1.8.: **Entstehungsmechanismen der EBM** nach (Kiryu et al. 2001)

Typ I	Schleimhautmetastase
Typ II	Bronchusinfiltration durch im Lungenparenchym gelegene Metastase
Typ III	Bronchusinfiltration durch einbrechende Lymphknotenmetastase
Typ IV	Peripher gelegene Metastase breitet sich endobronchial nach zentral aus

Auf Grundlage ihres Entstehungsmechanismus lassen sich vier Typen der endobronchialen Metastasierung unterscheiden. Sie entstehen vorrangig auf dem Boden einbrechender Parenchym- oder Lymphknotenmetastasen (Kiryu et al. 2001).

Abb. 1.7.: **Schematische Darstellung der EBM** nach (Kiryu et al. 2001)



1.6.4. Differentialdiagnose primäres Lungenkarzinom

Es existiert kein absolutes histopathologisches Kriterium, das einen primären von einem sekundären Tumor der Lunge unterscheidet (Salud et al. 1996).

Die Diagnosestellung am Gesamtpräparat, unter Einsatz der Immunhistochemie erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die Lungenmetastase vom Lungenkarzinom unterschieden wird. Der klinische Befund kann bei der Unterscheidung helfen (Fisseler- Eckhoff &

Müller 2000).

Die Unterscheidung von Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms von einem primären Plattenepithelkarzinom der Lunge ist schwierig bzw. teilweise unmöglich (Shepard 1982, Fisseler- Eckhoff & Müller 2000). Der Nachweis eines Carcinoma in situ im Tumorrandbereich des Plattenepithelkarzinoms kann für einen bronchogenen Ursprung sprechen. Ein immunhistochemischer Marker, der die weitergehende histogenetische Zuordnung erlauben würde, ist nicht verfügbar. (Fisseler- Eckhoff & Müller 2010).

Der immunhistochemische Nachweis von p16 auf der Tumorzelle kann bei der Unterscheidung von Metastasen von Plattenepithelkarzinomen der Cervix uteri und Lungenkarzinomen helfen (Wang et al 2009).

1.6.5. Therapie endobronchialer Metastasen (EBM)

Die Therapie endobronchialer Metastasen erfolgt individualisiert. Grunderkrankung, Metastasenlokalisation, Allgemeinzustand, vorausgegangene Therapien sowie zusätzliche Metastasen beeinflussen Behandlungsmodalität und -intensität. (Baumgartner & Mark 1980, Salud et al. 1996)

Ein langes krankheitsfreies Intervall kann auf ein biologisch günstiges Verhalten schließen lassen und eine aggressive Lokalthherapie rechtfertigen (Baumgartner & Mark 1980).

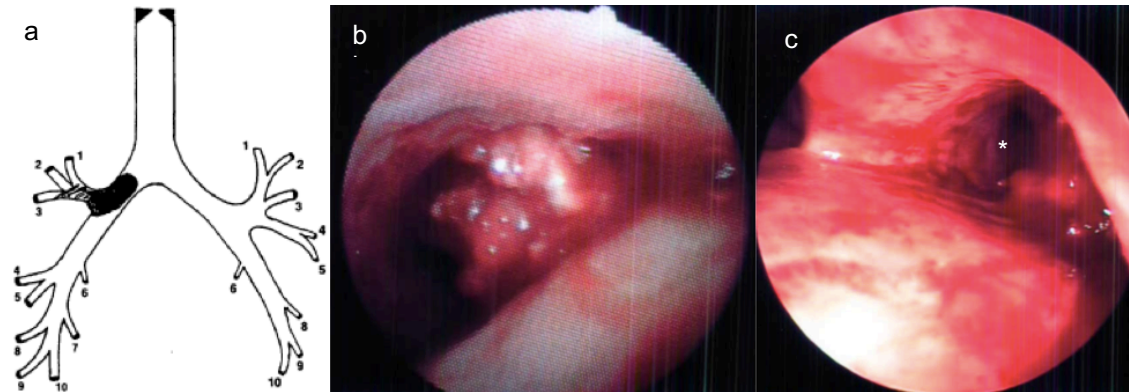
Bei der chirurgischen Therapie kommen konventionelle Resektionen wie Lobektomien und Segmentresektionen zur Anwendung. Einzelfälle berichten über erweiterte Resektionen bis hin zur Tracheasegmentresektion. (Akamine et al. 2017, Shepard 1982, Vogt- Moykopf et al. 1988)

Die strahlentherapeutischen Therapieoptionen beinhalten konventionelle, fraktionierte Bestrahlungen sowie stereotaktische Bestrahlungen. Zwar lindert die Bestrahlung rasch und effektiv die Symptome (Rate der Palliation 74%), der Verlauf ist jedoch vom Rezidiv geprägt (65% nach einem Jahr) (Fleming et al. 2017).

Die Bronchoskopie ist der Goldstandard bei der Diagnostik und integraler Bestandteil der Behandlung endobronchialer Metastasen. Ihr Einsatz ist sicher und effektiv, stellt jedoch in der Regel nur eine palliative Therapiemaßnahme dar. Die bronchoskopischen Interventionen beinhalten die direkte Tumorabtragung, Photodynamische Therapien, die

Elektrokoagulation, Schlingenabtragungen, Stentimplantationen und Nd: YAG Laser Tumor Vaporisationen (Dalar et al. 2016, Tsuboi et al. 2016).

Abb.1.8.: **Bronchoskopischer Befund einer EBM.**



a. Schematische Darstellung
b. c. Der Hauptbronchus kann rekanalisiert werden; (*) Blick in den Br. intermedius

In Abhängigkeit der Chemosensitivität sowie des Hormonrezeptorstatus kommen Chemo- und Hormontherapien in Form kausaler Therapien in Betracht (Salud et al. 1996). In der Regel stellt die endobronchiale Metastasierung eine Indikation zur Systemtherapie dar (Baumgartner & Mark 1980).

Der Lokalbefund und mögliche Komplikationen (Bronchusverschluss, poststenotische Pneumonie, Abszedierungen) sind vor der Einleitung einer Therapie zu bedenken.

Lymphome können sich grundsätzlich endobronchial manifestieren und stellen eine Sondergruppe der endobronchialen Metastasen dar. Im Speziellen kann das Hodgkin Lymphom wie ein zentrales, kleinzelliges Lungenkarzinom imponieren. Die definitive Chemo- und Radiotherapie stellt bei der Behandlung eine kurative Therapieoption dar (Kiani et al. 2003).

1.7. Lymphknotendisektion in der Metastasen Chirurgie

Eine Beteiligung pulmonaler, hilärer oder mediastinaler Lymphknoten bei Lungenmetastasen ist möglich. Die Grunderkrankung beeinflusst die Inzidenz. Bezogen auf alle Tumorentitäten werden bei etwa einem von fünf Patienten Lymphknotenmetastasen im Rahmen einer Lungenmetastasenresektion detektiert (Reinersman & Wigle 2016).

Die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen thorakalen Metastasierung ist bei Sarkomen geringer als bei Karzinomen. Lymphknotenmetastasen bei Knochensarkomen haben die

niedrigste Inzidenz (Schirren et al. 1998).

Zu den Tumorerkrankungen, bei denen besonders häufig thorakale Lymphknotenmetastasen zu finden sind, zählen das Nierenzellkarzinom (30-47%), das kolorektale Karzinom (23-44%) sowie das Mammakarzinom (bis 44%) (Bölükbas et al. 2014, Kudelin et al. 2013, Pfannschmidt et al. 2002, Pfannschmidt et al. 2003, Renaud et al. 2014, Schirren et al. 1998, Yoshimoto et al. 2008).

Isolierte mediastinale und hiläre Lymphknotenmetastasen ohne Metastasen im Lungenparenchym sind möglich (Sponholz et al. 2016).

Es ist schwierig verlässliche Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen bei Lungenmetastasen zu definieren. (Reinersman & Wigle 2016).

Bei zentraler Lage einer Metastase und der Notwendigkeit einer anatomischen Resektion steigt die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung.

Die Anzahl der Metastasen korreliert mit der Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung. Mit jeder Metastase (n= 1-10) steigt beim kolorektalen Karzinom die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastase um 16% (Bölükbas et al. 2014).

Die Größe der Metastasen kann die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung beeinflussen. Bei Metastasen mit einem Durchmesser ≤ 2 cm betrug die Inzidenz einer Lymphknotenmetastasierung 19,3%, bei Metastasen > 4 cm 37,1% ($p=0.04$) (Seebacher et al. 2015). Vor allem Tumorerkrankungen, die zu einer zentralen Metastasierung neigen (Nierenzellkarzinome, kolorektale Karzinome), zeigen eine erhöhte Inzidenz von Lymphknotenmetastasen (Sponholz et al. 2016).

Auf Grundlage der hohen Inzidenz thorakaler Lymphknotenmetastasen scheint eine standardisierte Empfehlung zum Umgang mit Lymphknoten im Rahmen der Metastasenresektion notwendig (Reinersman & Wigle 2016). Randomisierte Studien, die das Überleben bezüglich keiner Lymphknotendisektion, einem Lymphknotensampling oder einer systematischen Dissektion vergleichen, fehlen (Sponholz et al. 2019). Das Vorgehen ist daher unterschiedlich und stärker von Evidenz als von Evidenz geprägt. (Internullo et al. 2008)

1.8. Zielsetzung der Dissertation

Endobronchiale Metastasen extrathorakaler Malignome sind selten. Erkenntnisse zur Behandlung basieren auf Analysen fast ausschließlich konservativ behandelter Fallserien. Ein Großteil der Studien wurden in Untersuchungszeiträumen vor dem Jahr 2000 durchgeführt. (Heitmiller et al. 1993, Kiryu et al. 2001, Salud et al. 1996)

Aktuelle chirurgische Studien zur Behandlung endobronchialer Metastasen existieren nicht, chirurgische Arbeiten entstammen den 1980-iger Jahren (Shepard 1982, Vogt-Moykopf et al. 1988).

Verbesserte Systemtherapien, besonders Target und Immuntherapien führen zu einem verlängerten Überleben. Beim Nierenzellkarzinom zeigt sich, vermutlich in Folge des verlängerten Überlebens eine Zunahme von Patienten mit endobronchialen Metastasen führen (Khattak et al. 2012).

Eine Zunahme der Operationsfrequenz innerhalb multimodaler Therapiekonzepte erscheint denkbar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher

- empirisch ein bei endobronchialen Metastasen operiertes Kollektiv darzustellen und mit konservativ behandelten Kollektiven zu vergleichen.
- zu überprüfen ob die Resektion von zentralen Lungenmetastasen über eine Manschettenresektion mit gleicher Radikalität, Morbidität und Mortalität wie beim Lungenkarzinom möglich ist.
- die Effektivität der Manschettenresektion bei endobronchialen Metastasen zur Lokalkontrolle zu überprüfen.
- den Einfluss der Manschettenresektion bei der Behandlung einer metastasierten Erkrankung zu überprüfen.
- zur klären ob Erkenntnisse aus der allgemeinen Lungenmetastasenchirurgie auf diese spezielle, erweiterte Metastasenchirurgie übertragbar sind.

2. Material und Methodik

2.1. Untersuchungszeitraum und Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst alle Patienten bei denen im Zeitraum zwischen Januar 1999 und Oktober 2017 Lungenmetastasen extrapulmonaler Malignome mit einer Manschettenresektion entfernt wurden. Als Einschlusskriterium galt eine immunhistochemisch bestätigte Metastase, die die Manschettenresektion bedingt hat. Die Indikation zur Manschettenresektion konnte sich entweder aus einer zentralen Lymphknotenmetastase, einer zentralen Lungenmetastase oder der Kombination ergeben.

Eine endobronchiale Metastase lag vor, wenn bioptisch (direkte Tumorbiopsie) bis auf Höhe der Segmentbronchien (Bronchus III. Ordnung) die Metastase gesichert werden konnte. Eine zentrale Metastase lag vor, wenn Tumorwachstum bis 10 mm zum Hauptbronchus bestand.

Auf Grund der Unmöglichkeit der histopathologischen Unterscheidung von primären und sekundären Plattenepithelkarzinomen wurden Patienten mit Kopf- Hals- Tumoren (n=5) und Ösophagustumoren (n=1) von der Analyse ausgeschlossen. Synchron bestehende aktive Zweitmalignome führten zum Ausschluss aus der Studie (n=1).

2.2. Datenerfassung und Staging

2.2.1. Datenerfassung

Patienten mit einer Manschettenresektion bei Lungenmetastasen wurden in einem prospektiven Register erfasst und der Behandlungsverlauf standardisiert dokumentiert. Zur Dokumentation dienten:

- Bronchoskopiebogen (Anlage 1)
- Operationskonferenzbogen (Anlage 2)
- Operationsdokumentationsbogen (Anlage 3)
- Digitale und analoge Krankenakte

Die Analyse der hier ermittelten Parameter erfolgte retrospektiv.

2.2.2. Onkologisches Staging

Das präoperative onkologische Staging umfasste bei allen Patienten folgende Untersuchungen:

- Computertomographie des Thorax mit Kontrastmittel
- Computertomographie des Abdomens und Beckens mit Kontrastmittel
- ^{99m}Tc Skelettszintigraphie
- Magnetresonanztomographie des Schädels

Die bildgebende Diagnostik durfte präoperativ nicht älter als acht, im Falle einer Computertomographie des Thorax, nicht älter als vier Wochen sein. In Abhängigkeit des Primärtumors erfolgte eine fachärztliche, ggf. endoskopische Untersuchung des Patienten. Die Vollständigkeit des onkologischen Staging wurde im Operationskonferenzbogen dokumentiert.

2.2.3. Endoskopisches Staging

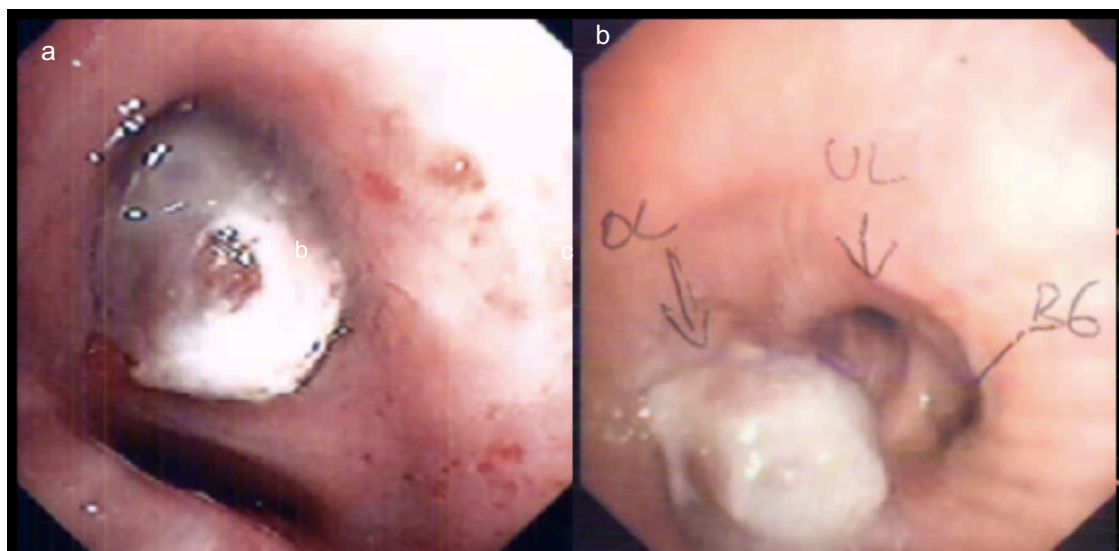
Bei allen Patienten erfolgte präoperativ eine starre und flexible Bronchoskopie in Allgemeinanästhesie, wenn möglich mit Tumorbiopsie (Abbildung 2.1.). Der endoskopische Befund wurde standardisiert sowohl in Wort als auch in Zeichnung erfasst (Bronchoskopie- Bogen).

Die Beschreibung des bronchoskopischen Befundes beinhaltete:

- Lokalisation und Ausdehnung
- Beschreibung des endoluminalen Befundes: (exophytischer Tumor, submuköser Tumor, Kompression des Bronchialsystems von außen)
- Beurteilung des endobronchialen Resektionsausmaßes

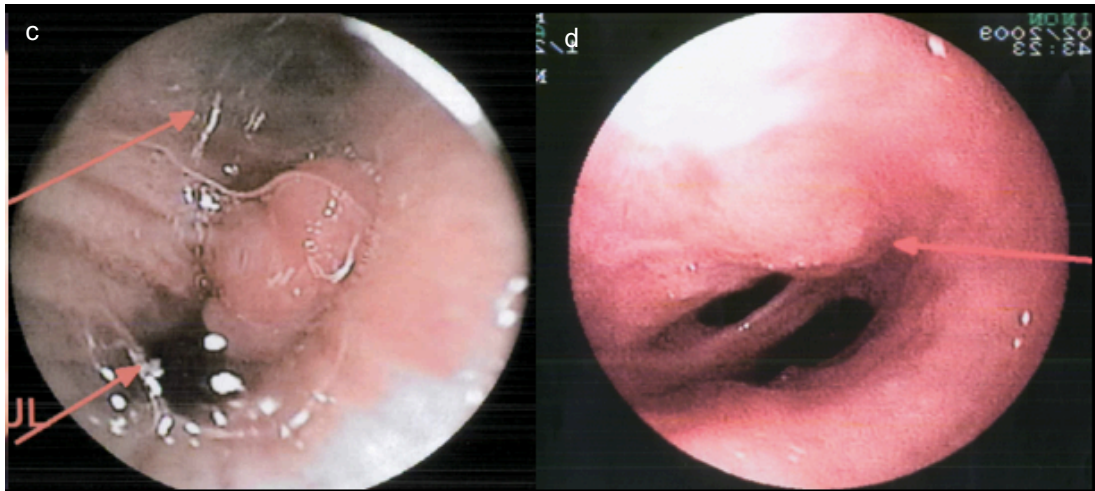
Im Falle von zentralem exophytischem Tumorwachstum mit Verschluss bzw. subtotalem Verschluss erfolgten bronchoskopische Rekanalisationsmanöver.

Abb. 2.1.: **Endoskopischer Befund bei EBM**



a. Exophytische Metastase in rechten Hauptbronchus. Oberlappen verschlossen.
(Nierenzellkarzinom)

b. Exophytische Metastase im linken Hauptbronchus. Oberlappen verschlossen.
(Kolonkarzinom)



c. Exophytische Metastase Oberlappenkarina links. (Nierenzellkarzinom)

d. Submuköse Metastase im Bronchus intermedius. (Nierenzellkarzinom)

2.2.4. Funktionelle Staging

Das funktionelles Staging beinhaltet standardmäßig folgende Untersuchungen:

- Bodyplethysmographie und Treppentest
- Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung
- Transthorakale Echokardiographie
- Ergometrie
- Perfusionsszintigraphie

2.2.5. Indikation zur Operation

Alle Patienten wurden präoperativ im Tumorboard diskutiert. Folgende Disziplinen waren routinemäßig fachärztlich vertreten: Thoraxchirurgie, Onkologie, Pneumologie, Pathologie, Radiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin sowie Organspezialisten in Abhängigkeit der diskutierten Entität.

Die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie der thorakalen Metastasierung konnte angeboten werden, wenn:

- an Hand der bildgebenden und endoskopischen Untersuchungen postoperativ eine R0 Situation zu erwarten war.
- die zu erwartende postoperative Lungenfunktionsreserve ausreichend erschien und das allgemeine und spezielle Operationsrisiko vertretbar war.

In Abhängigkeit der Existenz extrathorakaler Metastasen, sowie der Grunderkrankung wurden vier Indikationstypen unterschieden:

- **Metastasektomie in kurativer Intention:**

Wenn keine extrathorakalen Metastasen vorlagen bestand eine Indikation in kurativer Zielsetzung.

- **Metastasektomie in „potentiell“ kurativer Intention:**

Bei extrathorakalen Metastasen (Solitäre Metastase bzw. Oligometastasierung; einer Lokaltherapie zugänglich) erfolgte die Resektion. Die Lunge erschien als „Ort der größten Not“, im Intervall war die Behandlung der extrathorakalen Metastase geplant. Ziel war eine bildgebende Vollremission.

- **Sonderfall: „Desperation Surgery“ beim Hodenkarzinom**

In potentiell kurativer Intention erfolgte die Metastasektomie bei Patienten mit fortbestehender Tumormarkererhöhung, trotz Hochdosis- bzw. Salvagetherapie beim Hodentumor.

- **Metastasektomie in palliativer Intention:**

Bei einer akuten Komplikation der endobronchialen Metastase erfolgte die Manschettenresektion trotz unkontrolliertem Primärtumor bzw. Fern-metastasierung.

2.2.6. Multimodale Therapie

Die Diskussion im Tumorboard beinhaltete die Klärung, ob eine Möglichkeit einer systemtherapeutischen oder strahlentherapeutischen Vorbehandlung bestand.

2.2.7. Vorgehen bei bilateraler Metastasierung

Bei bilateralem Befall erfolgte die Metastasektomie über sequentielle Thorakotomien, gewöhnlich mit der Manschettenresektion beginnend. Die kontralaterale Metastasektomie beinhaltete die Resektion aller palpablen Auffälligkeiten, sowie eine systematische Lymphknotendissektion.

2.3. Technik der Manschettenresektion

2.3.1. Allgemeines Vorgehen

- **Zugangsweg:**

Als Zugangsweg diente eine posterolaterale Thorakotomie im fünften Intercostalraum.

- **Ausschluss einer Pleurakarzinose:**

Der Ausschluss einer Pleurakarzinose erfolgte inspektorisch und ggf. bioptisch. Der histologische Nachweis einer Karzinose führte zum Abbruch der Operation und Ausschluss aus der Studie (Anzahl wurde nicht erfasst).

- **Palpation des Lungenparenchyms:**

Das Lungenparenchym wurde im ventilerten und atelektatischen Zustand bimanuell durchfächert. Auffälligkeiten im zu erhaltenden Lungenparenchym wurden atypisch reseziert und zur Schnellschnittdiagnostik versandt. Falls Anzahl und Größe von Metastasen keine komplette Resektion zuließen, erfolgte der Abbruch der Operation (Anzahl wurde nicht erfasst).

- **Lymphknotendisektion:**

Ziel der systematischen Lymphknotendisektion ist die Dissektion innerhalb anatomischer Kompartimente. Die Anzahl mediastinaler Lymphknoten ist hoch variabel, so dass nicht die Anzahl dissezierter Lymphknoten, sondern das vollständig dissezierte Mediastinalfach die systematische Dissektion definiert (Oguzhan et al. 2019).

Die systematische Lymphknotendisektion innerhalb dieser Studie erfolgt analog der Dissektion beim Lungenkarzinom (Schirren J et al. 1996).

- **Rechtsseitig** wurden die Lymphknotenstationen:

Hoch und Tief Paratracheal (beidseits), Subkarinal, Paraösophageal, Ligamentum Pulmonale, Hilus, Lobär, Interlobär, ggf. Segmental disseziert.

- **Linksseitig** wurden die Lymphknotenstationen:

Tief Paratracheal (beidseits); Subkarinal, Ligamentum Pulmonale, Aortopulmonal, Paraaortisch, Hilus; Lobär, Interlobär ggf. Segmental disseziert.

- **Separation des zu resezierenden Lappens:**

Zur Vermeidung von Parenchymfisteln erfolgte die Durchtrennung der Interlobärsepten in „fissur freier Präparation“ mit Klammernahtgeräten.

- **Mobilisationsmanöver:**

Zur Schaffung einer spannungsfreien Anastomose wurden folgende Mobilisationsmanöver angewandt.

Rechtsseitiges Bronchialsystem:

- Vollständige zirkuläre Perikardiotomie zur Mobilisation der Hilusgefäße
- Lösung des Lig. pulmonale
- Ggf. Resektion der V.azygos (Bifurkationsresektion)

Linksseitiges Bronchialsystem:

- Vollständige zirkuläre Perikardiotomie zur Mobilisation der Hilusgefäße
- Lösung des Lig. pulmonale
- Durchtrennung des Lig. arteriosum Botalli

2.3.2. Resektionsphase Lobektomie (rechts)

Die Reihenfolge, in welcher die Absetzungen an Arterie(n) und Vene(n) erfolgte, sowie der Zeitpunkt der Bronchotomien waren, war situs- und situationsabhängig.

Es sind Präparationen von ventral und dorsal zu unterscheiden. Bei der Präparation von ventral erfolgt nach Absetzung der Lappenvene(n) (häufig intraperikardial), die Versorgung der Lappenarterie(n) und im Anschluss die Bronchotomie.

Diese erfolgt erst distal dann proximal. Wenn der Zugriff auf die Pulmonalarterie auf Grund zentralen Tumorwachstums behindert ist, kann eine proximale Bronchotomie im Bereich der Trachealbifurkation bzw. im Bereich des Oberlappenbronchus helfen.

Hierdurch gelingt der Zugriff auf die Pulmonalarterie von dorsal und teilweise die Schaffung der Resektabilität (Schirren M et. al. 2015).

2.3.3. Manschettenresektion am rechten Bronchialbaum

2.3.3.1. Oberlappenmanschettenresektion (Abb. 2.2.)

Indikation:

- Endobronchialer Tumor in die Oberlappenabsetzung reichend.
- Endobronchialer Tumor in den Hauptbronchus reichend (Abb.1.3.)
- Peribronchial Tumor am Oberlappenbronchus

Anastomose:

Rechter Hauptbronchus mit dem distalen Bronchus intermedius.

2.3.3.2. Untere Bilobektomie mit Y Manschette Hauptbronchus (Abb. 2.3)

Indikation:

- Endobronchialer Tumor im Bronchus intermedius
- Peribronchial Tumor am Bronchus intermedius

Anastomose:

Rechter Hauptbronchus mit distalem Oberlappenbronchus

2.3.3.3. Unterlappenresektion mit Y- Manschette Bronchus intermedius

Indikation:

- Endobronchial Tumor in die Unterlappenabsetzung reichend
- Tumor im Bereich des distalen Bronchus intermedius dorsal

Anastomose: (Abb. 2.4.)

Distaler Mittellappenbronchus mit dem proximalen Bronchus intermedius

2.3.3.4. Erweiterte Pneumonektomie mit Bifurkationsresektion (Abb.2.5)

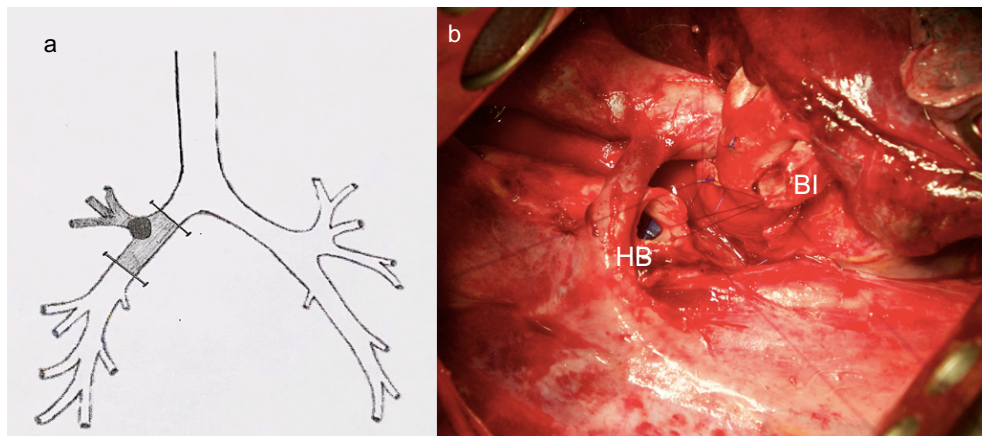
Indikation:

- Endobronchial Tumor im Bereich des proximalen rechten Hauptbronchus bis in die Bifurkation reichend und lappenübergreifendes zentrales Tumorstadium
- Infiltration der Trachealbifurkation von außen

Anastomose:

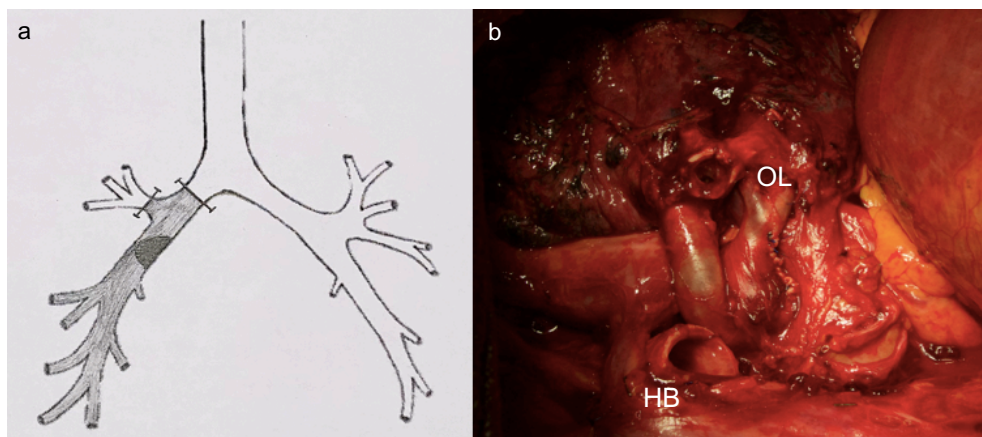
Distale Trachea mit dem proximalen linken Hauptbronchus

Abb. 2.2.: Oberlappenmanschette rechts



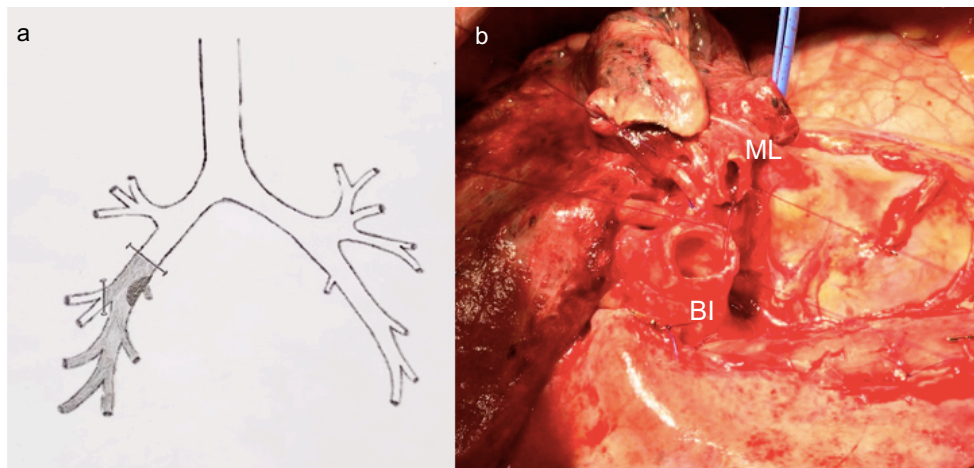
a. Schematische Darstellung
b. Anastomose Bronchus intermedius (BI)
mit proximalem Hauptbronchus (HB)

Abb.2.3.: Untere Bilobektomie mit Y- Manschette Hauptbronchus



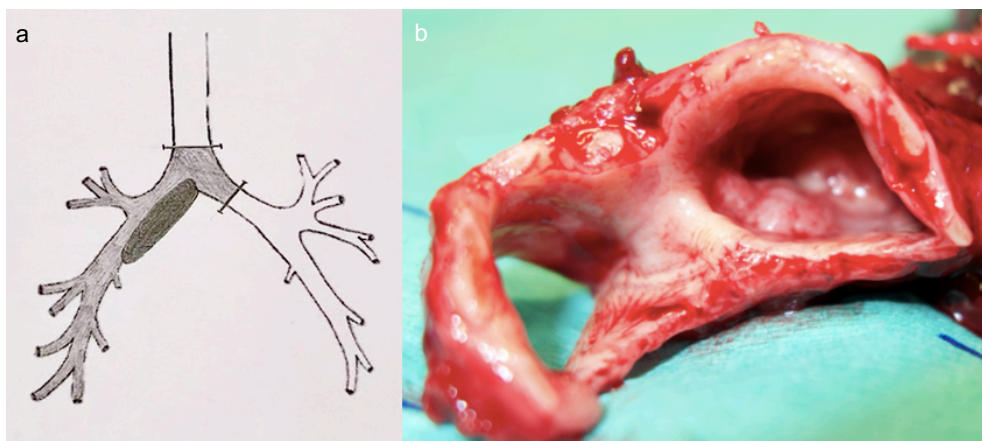
a. Schematische Darstellung
b. Situs vor der Rekonstruktion. HB: Hauptbronchus;
OL: Oberlappenbronchus

Abb.2.4.: Unterlappenresektion mit Y- Manschette Bronchus intermedius



a. Schematische Darstellung
 b. Situs bei Rekonstruktion. BI: Bronchus intermedius;
 ML: Mittellappenbronchus

Abb.2.5.: Erweiterte Pneumonektomie mit Bifurkationsresektion



a. Schematische Darstellung
 b. Bifurkationsresektat bei endobronchialer Metastase

2.3.4. Resektionsphase Lobektomie (links)

Analog zur rechten Seite ist die Reihenfolge der Gefäß- und Bronchusversorgung situsabhängig. Auf Grund des engeren Lagebezuges der linken Pulmonalarterie zum Bronchialbaum, kann die Präparation in Blutleere während der Bronchusresektion Voraussetzung zur Schaffung der Resektabilität sein.

In der Regel wird daher die zentrale linke Pulmonalarterie auf Höhe des Lig. arteriosum Botalli ausgeklemmt. Nach intraperikardialer Absetzung der oberen oder unteren Lungenvene wird die erhaltene Lungenvene mittels Bulldog Klemme verschlossen um einen Rückfluss zu verhindern.

In Blutleere erfolgt bei der Oberlappendoppelmanschette die Resektion des betroffenen pulmonalarteriellen Segments bzw. bei der Unterlappenresektion mit Y-Manschette die

Resektion der Unterlappenarterie(n). Nach der Gefäßresektion besteht ein sicherer Zugriff auf den linken Bronchialbaum. In der Regel erfolgt bei Doppelmanschettenresektion die Bronchotomie erst distal dann proximal.

Bei der erweiterten Unterlappenresektion mit Y-Manschette erfolgt, erst die Bronchotomie auf Höhe des distalen Oberlappenbronchus und dann am linken Haupt-bronchus.

2.3.5. Manschettenresektion am linken Bronchialbaum

2.3.5.1. Oberlappendoppelmanschettenresektion (Abb. 2.7)

Indikation:

- Endobronchialer Tumor in Oberlappenabsetzung reichend
- Endobronchialer Tumor aus dem Oberlappenbronchus bis in den Hauptbronchus reichend
- Peribronchial Tumor am Oberlappenbronchus (Abb.1.5.)

Anastomose:

Unterlappenbronchus mit linkem Hauptbronchus und Unterlappenarterie mit der zentralen linken Pulmonalarterie.

2.3.5.2. Unterlappenresektion mit Y- Manschette Hauptbronchus (Abb.2.7.)

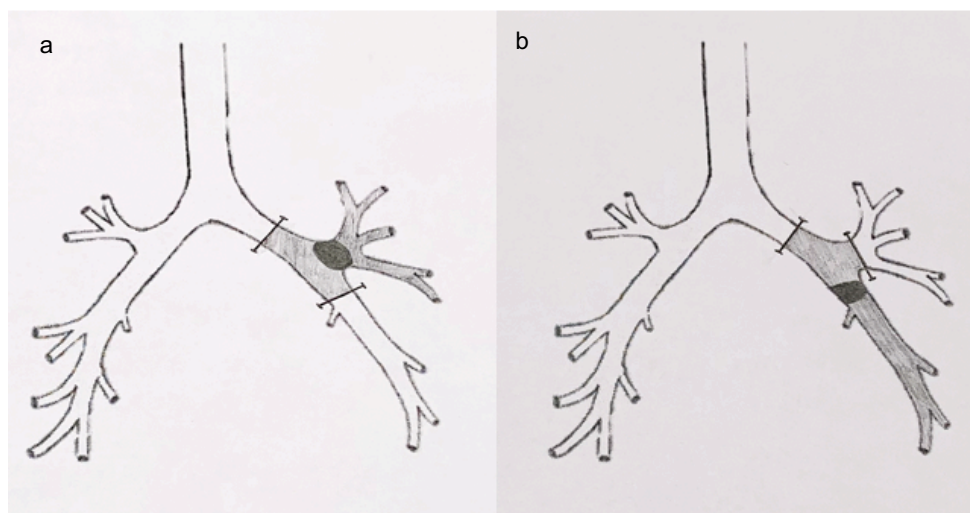
Indikation:

- Endobronchialer Tumor in die Unterlappenabsetzung reichend
- Peribronchiales Tumorwachstum im Bereich des linken Unterlappenbronchus

Anastomose:

Oberlappenbronchus mit distalem linkem Hauptbronchus

Abb.2.6.: **Schematische Darstellung Manschettenresektionen linke Lunge**



a. Oberlappenmanschettenresektion in dieser Arbeit stets als Doppelmanschette (Abb.1.1)

b. Unterlappenresektion mit Y- Manschette Hauptbronchus

2.3.6. Rekonstruktionsphase

Vor der Rekonstruktion erfolgte in allen Fällen eine Schnellschnittuntersuchung des Resektats zur Beurteilung der Radikalität. In allen Fällen wurde der Tumor nach makroskopischen Kriterien in sano reseziert.

Bei mikroskopischem Nachweis resi-duellen Tumorgewebes (R1) erfolgte soweit technisch durchführbar eine Nachresektion an Bronchus, Arterie oder linkem Vorhof.

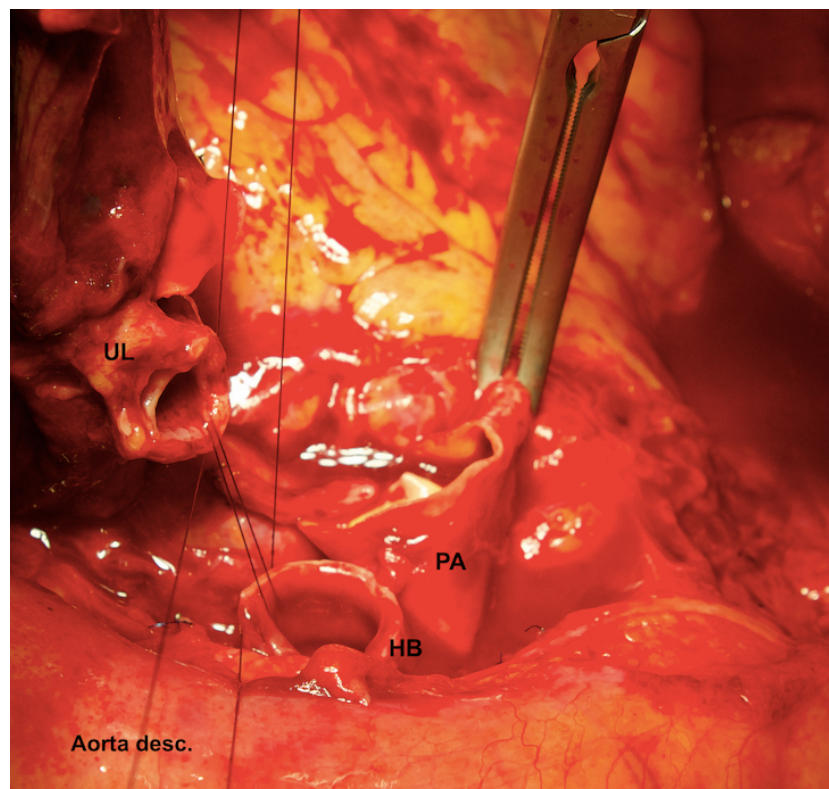
2.3.6.1 Bronchusanastomose

Alle broncho- bronchialen bzw. broncho- trachealen Anastomosen wurden in Einzelknopftechnik mit PDS 4-0 V5 (Ethicon Hamburg) durchgeführt.

In Abhängigkeit des Situs erfolgte die Anastomose als Teleskopanastomose oder End zu Endanastomose. Keine der Anastomosentechniken wurde primär favorisiert.

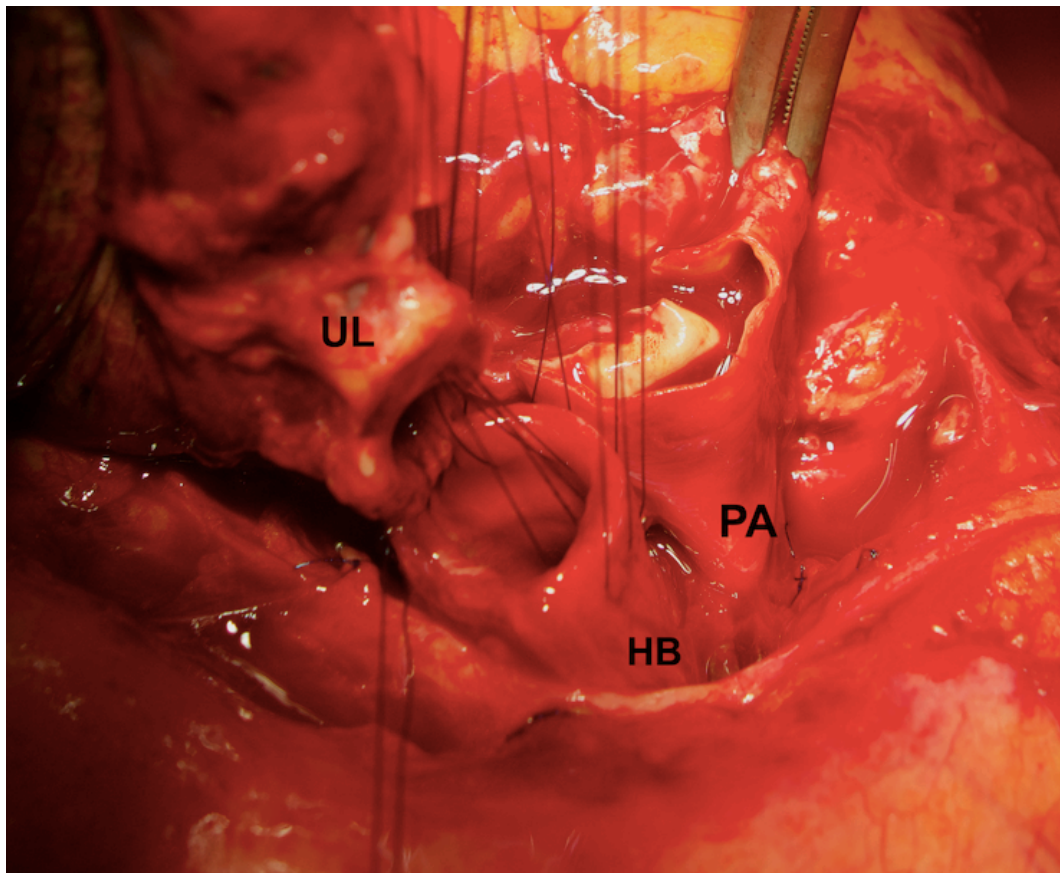
Eine Deckung der Bronchusanastomose erfolgte nicht. Die Dichtigkeit der Anastomose wurde intraoperativ mittels Wasserprobe (30 mbar) überprüft. Zusätzlich erfolgte eine endoskopische Untersuchung zur Klärung ob alle distalen Segmentbronchien problemlos einsehbar waren.

Abb.2.7 a.: **Technik der Bronchusanastomose**



HB: Hauptbronchus; PA: Pulmonalarterie; UL: Unterlappenbronchus

Abb.2.7,b.: Technik der Bronchusanastomose

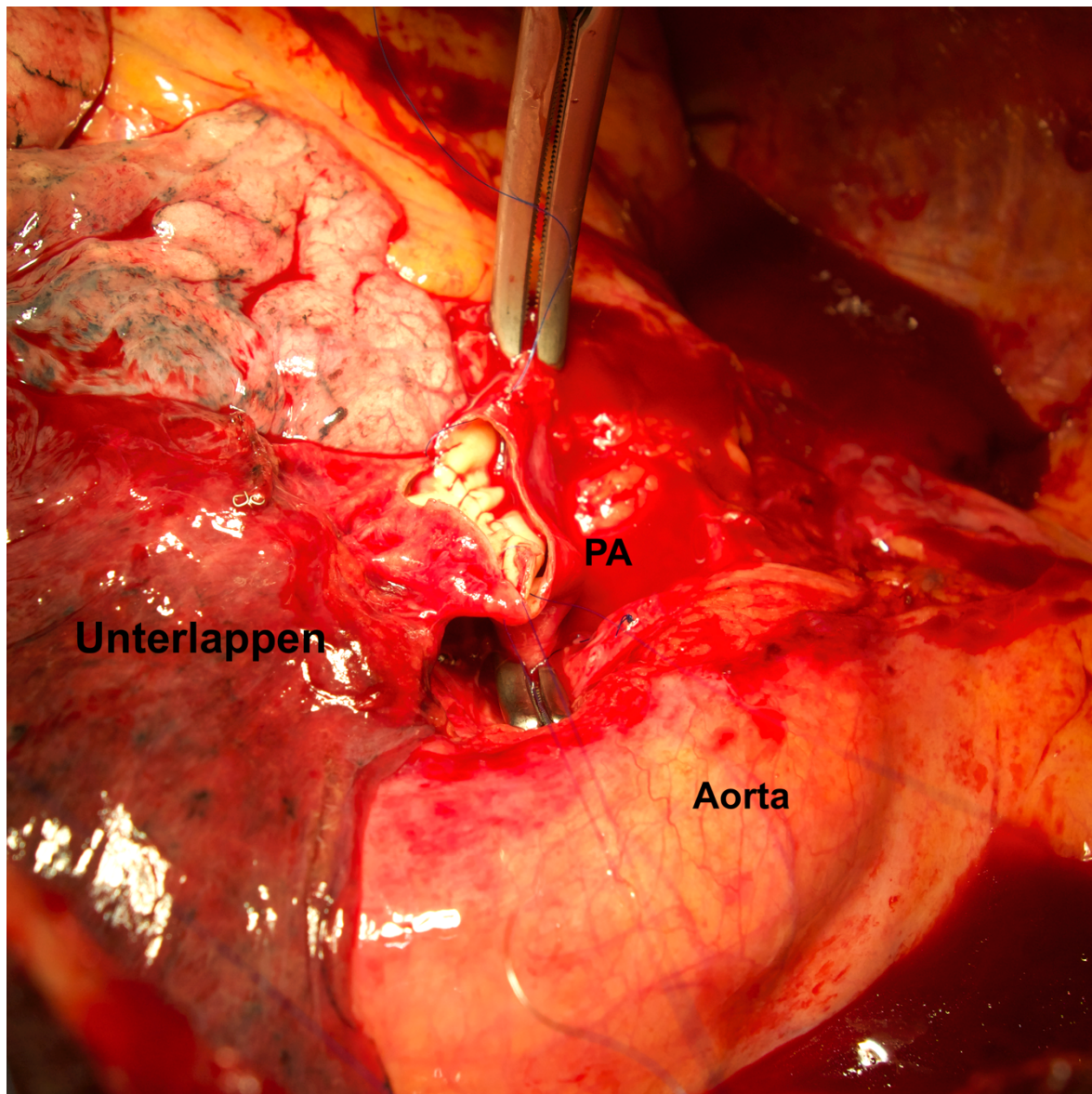


HB: Hauptbronchus; PA: Pulmonalarterie; UL: Unterlappenbronchus

2.3.6.2. Vaskuläre Anastomose

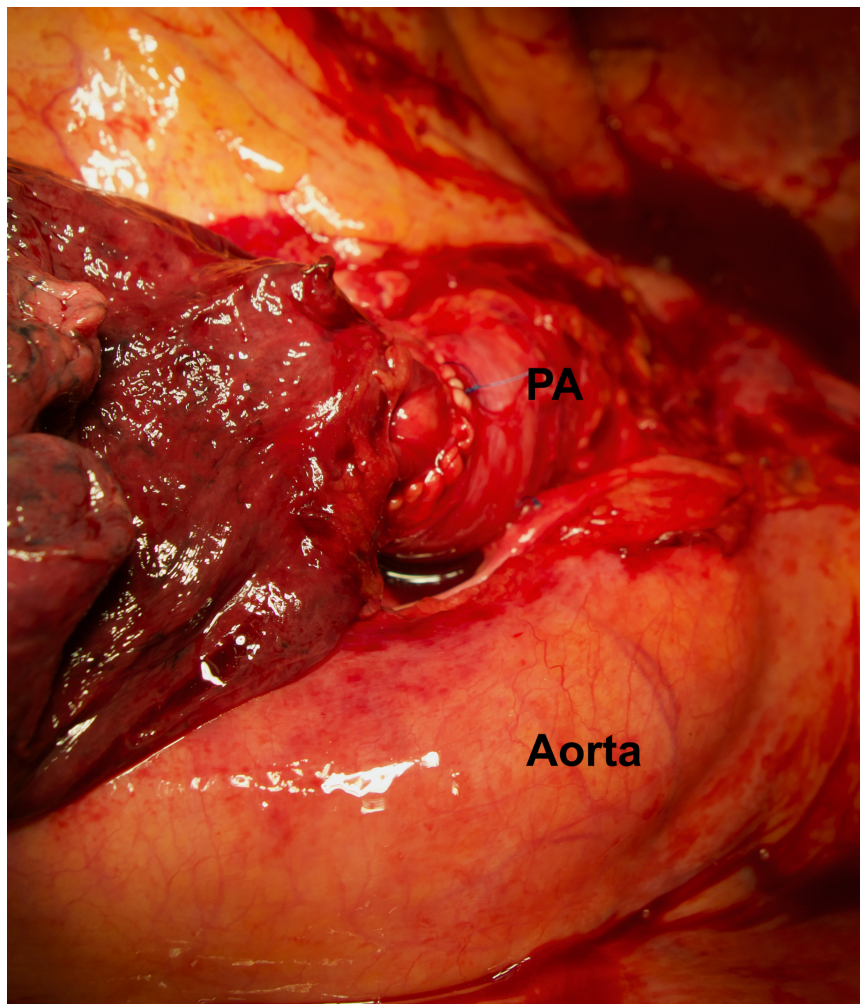
Vor Ausschaltung der Perfusion durch zentrales Platzieren einer atraumatischen Gefäßklemme nach Glover- oder Satinsky erhielt der Patient 5000 IE unfraktioniertes Heparin intravenös. Der venöse Rückstrom aus dem erhaltenen Lungenparenchym wurde durch eine im Bereich der Lungenvenen platzierten atraumatischen, gebogenen Bulldogklemme nach de Bakey verhindert. Die vaskuläre Anastomose wurde mit Prolene 5-0 (Ethicon Hamburg) genäht.

Abb. 2.8.a.: Technik der vaskulären Anastomose



PA: zentrale Pulmonalarterie

Abb.2.8.b.: Technik der vaskulären Anastomose



PA: Pulmonalarterie nach Reperfusion

2.4. Postoperatives Vorgehen

2.4.1. Postoperative Bronchoskopie

Routinemäßig erfolgte in allen Fällen eine bronchoskopische Kontrolle der Anastomose am 5. postoperativen Tag. Bei guter Heilungstendenz war eine zweite bronchoskopische Kontrolle am 8. postoperativen Tag geplant. Bei Primärheilung erfolgte im Anschluss die Entlassung.

2.4.2. Postoperative Tumorboardvorstellung

Alle Patienten wurden postoperativ im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt. In Abhängigkeit des histopathologischen Befundes, sowie des intraoperativen Befundes wurde über die Indikation „adjuvanter“ radiotherapeutischer Maßnahmen entschieden. Eine Indikation zur additiven Radiatio ergab sich stets bei einer R1 Situation. Über adjuvante Bestrahlungen nach R0 Resektion wurde individuell entschieden.

Ebenso auf individueller Basis erfolgte die Entscheidung auch bei postoperativer Vollremission eine „adjuvante“ Systemtherapie durchzuführen.

2.4.3. Diagnosestellung der Metastasierung

Alle Operationspräparate wurden durch einen in der Lungenpathologie referenzpathologischen Gutachter beurteilt. Die Diagnosestellung erfolgte in allen Fällen unter zu Hilfe immunhistochemischer Verfahren am Gesamtpräparat. Die Differentialdiagnose eines Lungenkarzinoms wurde sowohl prä- als auch postoperativ im interdisziplinären Tumorboard diskutiert.

2.5. Datenauswertung und untersuchte Parameter

Aus den digitalen und analogen Patientenakten sowie den Operationskonferenzbögen wurden die relevanten Patientendaten, Daten zur Komorbidität, zur primären Histologie sowie vorausgegangenen Therapien zusammengetragen. Eine Anonymisierung der Patienten erfolgte.

Im Einzelnen wurden die folgenden Daten der Patienten erfasst.

Patienten bezogene Daten

- Geburtsdatum/Alter
- Geschlecht
- ECOG Staus (Eastern Co-operative Oncology Group)
- Relevante Komorbidität

Primärtumor bezogene Daten

- Grunderkrankung bzw. Tumortyp
- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Bisheriger Therapieverlauf
- Histologie, Grading und UICC Stadium

Metastasenbezogene Daten

- Erstdiagnose der Metastasen
- Vorhandensein einer extrathorakalen Metastasierung und deren Therapie
- Krankheitsfreies Intervall zwischen Primärtumor und Lungenmetastasierung
- Therapie der Lungenmetastasierung
- Befallsmuster vor der Manschettenresektion
- Reihenfolge bei beidseitigem Befall

- Häufigkeit einer endobronchialen Metastasierung und deren Lokalisation und Ausdehnung

Eingriffsbezogene Daten

- Art des Eingriffs
- Erweiterung des Eingriffs
- Erfassung der Bronchusheilung
- Erfassung der Morbidität und Mortalität
- Häufigkeit Anastomosen bezogener Komplikationen
- Erfassung der histopathologischen Radikalität
- Erfassung des Nodalstatus
- Anzahl der resezierten Lungenmetastasen
- Lokalisation der Lungenmetastasen

Rezidiv bezogene Daten

- Auftreten einer erneuten thorakalen Metastasierung
- Behandlung einer erneuten Lungenmetastasierung
- Erfassung eines endobronchialen/ endotrachealen Rezidivs
- Existenz einer extrathorakalen Metastasierung

Follow up bezogene Daten

- Datum des letzten Follow up
- Zeit zwischen Manschettenresektion und letztem Follow up
- Status des Patienten (lebend oder verstorben)
- Todesursache (Tumorbedingt oder andere Todesursache)

2.6. Durchführung des Follow up

Das Follow up erfolgte durch ein telefonisches Interview. Primär wurde der einweisende Facharzt kontaktiert bzw. der betreuende Hausarzt. Wenn auf diesem Wege keine Daten erhoben werden konnten, wurden die Daten durch ein Schreiben erfragt.

In das Follow up wurden die bronchoskopischen Nachsorgeuntersuchungen eingeschlossen. Diese erfolgten nach 3-, 6- bzw. 12- Monaten nach Operation. Sowie im Weiteren in 12-monatigen Intervallen.

Die Nachsorge mittels CT Thorax erfolgte erstmalig nach 3 Monaten und ab diesem Zeitpunkt in 6- monatigen Intervallen bis zum 3 Jahr nach der Manschettenresektion. Bei

unauffälligem Befund wurden ab dem dritten Jahr die CT Thorax Untersuchungen auf einjährige Intervalle erweitert.

Der letzte Kontakt des primär betreuenden Kollegen galt als Follow up Datum. War der Patient verstorben, zählte sein Todestag. Als Überlebenszeit wurde das Intervall zwischen Operationstag und Tag des letzten Follow up gewertet. Als operative Mortalität wurde ein Versterben innerhalb des Krankenhausaufenthaltes bzw. innerhalb von 90 Tagen definiert. Ob es bei dem Patienten zu einem Rezidiv der Erkrankung gekommen war, klärte sich im Rahmen des Interviews.

2.7. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels IBM SPSS Version 25.0.0.0. gespeichert und ausgewertet.

Die deskriptive Auswertung beinhaltete die Erfassung absoluter und relativer Häufigkeiten für kategoriale Merkmale. Stetige Merkmale wurden mittels Median, Minimum und Maximum ausgewertet.

Die Überlebensanalyse beinhaltete die Bestimmung des Intervalls zwischen dem Tag der Manschettenresektion und dem Todestag bzw. dem Tag des Follow up. Mittels Kaplan Meier Methode wurde das Überleben berechnet und mittels Log- Rank- Test auf Signifikanz überprüft. Eine Signifikanz war bei $p < 0,05$ und ein Trend bei $p < 0,1$ gegeben. Dabei wurden die jeweiligen Kaplan- Meier- Kurven mit 95% Konfidenzintervallen erstellt. Die Jahres- Überlebensraten wurden mittels Sterbetafeln ermittelt.

3. Ergebnisse

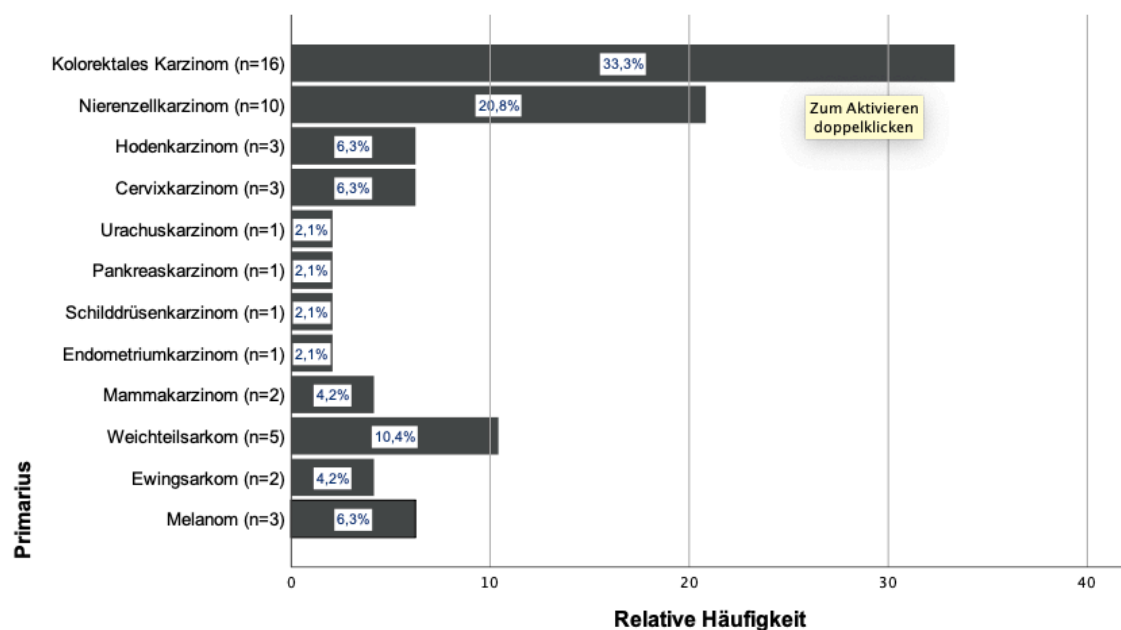
Im Zeitraum zwischen Januar 1999 und Oktober 2017 wurden bei 48 Patienten insgesamt 49 Manschettenresektionen am Bronchialbaum der Lunge durchgeführt.

3.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste zwölf verschiedene Tumorentitäten. 79,2% (n=38) der Lungenmetastasen waren epithelialen Ursprungs (Karzinomtyp), 14,5% (n=7) mesenchymalen Ursprunges sowie 6,3% (n=3) entstammten einem Melanom. Der überwiegende Anteil der Patienten war männlich (n=33, 68,8%).

Das kolorektale Karzinom (n=16; 33,3%) und das Nierenzellkarzinom (n=10; 20,8%) stellten die größten Subgruppen dar (Tabelle 3.1.). Die Gruppe der Weichteilsarkome beinhaltete jeweils ein Fibrosarkom, ein Leiomyosarkom, ein klarzelliges-, ein epitheloides- und ein nicht weiter zu differenzierendes (NOS) Sarkom.

Abb. 3.1.: Häufigkeit der Tumorentitäten



3.2. Primärtumorbezogene Daten

3.2.1. Patientenkollektiv Karzinom

Im Patientenkollektiv der Karzinome (Tab. 3.1.) zeigte sich, dass bei 21% der Patienten eine synchrone pulmonale Metastasierung bestand.

Drei Patienten (8%) zeigten eine zusätzliche Metastasierung in ein weiteres Organsystem.

Im Zeitintervall zwischen Primärtumordiagnose und Manschettenresektion zeigten 24% der Patienten (n=9) eine extrathorakale Metastasierung. Dies betraf hauptsächlich die Leber.

Tab. 3.1.: **Primärtumordaten Karzinom** (n=38)

Alter bei ED (Jahre, Median)	53,8 [21,96-81,91]	
	n	[%]
UICC Stadium		
- I-II	11	29
- III-IV	25	66
- Unbekannt	2	5
Primärtumorthherapie		
- Alleinige Resektion	17	45
- Neoadjuvante Therapie + Resektion	4	10
- Adjuvante Therapie + Resektion	14	37
- Palliative Systemtherapie ± Resektion	3	8
Synchrone Metastasierung	8	21
- Pulmonal	5	13
- Hepatisch + pulmonal	2	5
- Adrenal + pulmonal	1	3
Extrathorakale Metastasierung vor Manschette	9	24
- Hepatisch	4	11
- Adrenal	2	5
- Cerebral	2	5
- Pankreatisch	1	3

UICC: Union internationale contre le cancer

3.2.2. Patientenkollektiv Sarkom

Patienten mit einem Sarkom erkrankten im Vergleich zur Karzinomgruppe (Tab. 3.2.) früher. Die Behandlung der Weichteilsarkome beinhaltete stets die vollständige Exzision. Ewingsarkome wurden leitlinienkonform systemtherapiert und bei Möglichkeit (n=1) reseziert bzw. definitiv bestrahlt (n=1).

Eine synchrone pulmonale Metastasierung bestand bei zwei Patienten (29%). Besonders bei Weichteilsarkomen zeigte sich im Intervall bis zur Manschettenresektion ein lokales Rezidiv des Primarius (n=3, 60%), das erneut reseziert werden konnte.

Tab. 3.2.: **Primärtumordaten Sarkom** (n=7)

Alter bei ED (Jahre, Median)	31,13 [15,32-60,27]	
	n	[%]
Grading (Weichteilsarkom)(n=5)		
- G2	3	60
- G3	1	20
- unbekannt	1	20
Therapie (Weichteilsarkom) (n=5)		
- Alleinige Resektion	4	80
- Systemtherapie nach Resektion	1	20
Therapie (Ewingsarkom) (n=2)		
- CTX + Resektion + Radiatio + CTX	1	50
- CTX + Radiatio+ CTX (keine Resektion)	1	50
Synchrone Metastasierung		
- Pulmonal	2	29
Lokalrezidiv im Verlauf		
- Ja	4	57
- Nein	3	43
Extrathorakale Metastasierung vor Manschette		
- Hepatisch	1	14

3.2.3. Patientenkollektiv Melanom

Die Gruppe der Melanome stellte das kleinste Kollektiv dar. Eine synchrone Metastasierung bestand bei einem Patienten (33,3%) .

Tab.3.3.: **Primärtumordaten Melanom** (n=3)

Alter bei ED (Jahre, Median)	53,8 [44,80-61,31]	
	n	[%]
UICC Stadium		
- I-II	1	33,3
- III - IV	2	66,6
Therapie		
- Alleinige Resektion	2	66,6
- BRAF Inhibitor Therapie	1	33,3
Synchrone Metastasierung		
- Pulmonal	1	33,3

UICC: Union internationale contre le cancer

3.3. Stagingbezogene Daten

Bei allen Patienten konnte im Operationskonferenzbogen ein vollständiges onkologisches Staging dokumentiert werden. Eine Lungenfunktionsanalyse erfolgte immer. Die relativen Werte der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1 %) waren bei sechs Patienten (12,5%) nicht zu ermitteln.

3.3.1. Onkologisches Staging

Im präoperativen onkologischen Staging zeigten sich bei fünf Patienten (10,4%) neben Lungenmetastasen zusätzliche extrathorakale Metastasen. Diese waren stets solitär. Die Metastasierung wurde nicht vor der Manschettenresektion lokal therapiert. Folgende Organsysteme waren involviert: Nebennieren (n=2), Cerebrum (n=1), Pankreas (n=1), Rippenskelett (n=1). Bei allen Patienten mit extrathorakalen Metastasen bestand eine endobronchiale Metastasierung.

3.3.2. Funktionelles Staging

85,4% der Patienten waren durch die Tumorerkrankung nicht oder nur leicht eingeschränkt (ECOG Stadium 0 und I). Bei neun Patienten (18,8%) bestand mindestens eine relevante Komorbidität. Bei der Bewertung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1%) zeigte sich bei 25% der Patienten eine Reduktion auf unter 75% des Sollwertes. Diese korrelierte signifikant mit einer vorausgegangenen Lungenresektionen (p=0,0009).

Tab. 3.4.: **Funktionelles Staging**

	n	[%]
ECOG Performance Status		
- Grad 0	16	33,3
- Grad I	25	52,1
- Grad II	7	14,6
Begleiterkrankungen	9	18,8
- Kardial	3	6,3
- Vaskulär	3	6,3
- Pulmonal	5	10,4
- Diabetes mellitus	4	8,3
Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1 %)		
- < 75	12	25
- 75-90	9	18,8
- > 90	21	43
ECOG Performance Status: Eastern Co-operative of Oncology Group.		

3.4. Lungenmetastasenbezogene Daten

In Bezug auf den Primärtumor bestand bei 11 Patienten (22,9%) eine synchrone pulmonale Metastasierung. Eine metachrone Lungenmetastasierung zeigte sich besonders häufig im dritten Jahr nach Erstdiagnose (ED) des Primarius.

Zur Manschettenresektion kam es im Median beim Karzinom, Sarkom bzw. Melanom nach 32,5 Monaten (0-294 Monate), 65 Monaten (6-208 Monate) bzw. 36 Monaten (5-64 Monate).

Tab.3.5.: Medianes Intervall ED bis Lungenmetastasen bzw. Manschette

	Monate	Monate
Karzinom	25 (0-292)	33(0-294)
- Rektumkarzinom	25 (0-92)	34 (6-98)
- Kolonkarzinom	26 (13-64)	33 (15-54)
- Nierenzellkarzinom	25 (0-292)	37 (1-294)
- Hodenkarzinom	21 (0-44)	23 (12-95)
- Endometriumkarzinom	53,97	130
- Cervixkarzinom	15 (9-47)	20 (14-47)
- Urachuskarzinom	54	65
- Mammakarzinom	63 (10-116)	64 (11-117)
- Schilddrüsenkarzinom	0	22
- Pankreaskarzinom	0	9
Sarkom	29 (0-177)	65 (6-208)
- Leiomyosarkom	177	208
- Ewingsarkom	44 (0-87)	97 (65-129)
- Fibrosarkom	29	46
- Klarzelliges Sarkom	145	146
- Epitheloides Sarkom	0	6
- Sarkom NOS	28	34
Melanom	36 (0-63)	36 (5-64)

3.4.1. Erneute Lungenmetastasierung nach Vollremission

Bei sechs Patienten (12,5%) stellte die zur Manschettenresektion führende Metastasierung eine erneute Metastasierung nach kurativer Metastasektomie dar. In allen Fällen bestand nach der Metastasektomie eine Vollremission.

Tab.3.6.: **Vorausgegangene Lungenresektionen**

	Metastasektomie	Resektion	KFI (Monate)
Typ: Karzinom			
- Kolorektales Karzinom	unilateral	Keil	27
- Nierenzellkarzinom	bilateral	Keil	16
- Hodenkarzinom	unilateral	Keil	51
- Endometriumkarzinom	unilateral	Lob	40
Typ: Sarkom			
- Ewingsarkom	bilateral	Keil + Lob	14
- Fibrosarkom	unilateral	Keil	17

Keil: mult. Keilresektionen, Lob: Lobektomie; KFI: Intervall Metastasektomie bis Manschettenresektion

3.4.2. Befallsmuster vor der Manschettenresektion

Bei 16 Patienten (35,4%) bestand zum Zeitpunkt der Manschettenresektion eine bilaterale Metastasierung, dies vor allem bei Nierenzell- und kolorektalen Karzinomen. Bei keinem Patienten mit einem Melanom und nur einem Patienten mit einem Weichteilsarkom war ein bilateraler Befall zu finden.

Schnittbildgebenden wurde bei zwölf Patienten (25%) ein mediastinaler Lymphknotenbefall erwartet.

Tab. 3.7.: **Befallsmuster vor Manschettenresektion (Karzinom)**

	Unilateral		bilateral	
	n	[%]	n	[%]
Karzinom (n=38)	23	60,5	15	39,5
- Kolorektales Karzinom	10	62,5	6	37,5
- Nierenzellkarzinom	5	50	5	50
- Hodenkarzinom	2	66,6	1	33,3
- Endometriumkarzinom	0	0	1	100
- Cervixkarzinom	2	66,6	1	33,3
- Schilddrüsenkarzinom	0	0	1	100

3.5. Bronchoskopischer Befund

Bei 38 Patienten (79,2%) konnte die histopathologische Aufarbeitung bronchoskopischer Biopsien (direkte Tumorbiospie) eine endobronchiale Metastasierung sichern. Bei zwei Patienten zeigte sich eine Kompression des zentralen Bronchialsystems ohne bioptisch bestätigte Metastasierung.

Die EBM manifestierte sich beim Karzinom, Sarkom, Melanom im Median nach 27, 145 bzw. 49 Monaten. Bei drei Patienten bildete sich die EBM synchron zum Primärtumor aus (7,9%).

Die proximalste Lokalisation, in der die EBM gesichert werden konnte, wurde erfasst. Im linksseitigen Bronchialsystem ergab sich bei 24 Patienten (63,2%) eine EBM, rechtsseitig bei 14 Patienten (36,8%).

Tab. 3.8.: Inzidenz der EBM und Intervall bis zur ED

	n	[%]	Median (Range)
Karzinom			36 (0-292)
Kolorektales Karzinom	14	87,5	38 (12-99)
Nierenzellkarzinom	10	100	37 (0-292)
Hodenkarzinom	3	100	21(12-95)
Urachuskarzinom	1	100	63
Endometriumkarzinom	1	100	98
Pankreaskarzinom	1	100	0
Schilddrüsenkarzinom	1	100	20
Cervix uteri Karzinom	2	66,7	27 (9-47)
Sarkom			145 (65-207)
Ewingsarkom	1	50	65
Klarzelliges Sarkom	1	100	145
Leiomyosarkom	1	100	207
Melanom	2	66,7	49 (36-63)

Eine Beteiligung des Oberlappens bzw. des Hauptbronchus zeigte sich bei 26 Patienten (68,4%), in 12 Fällen (31,6%) fand sich eine Beteiligung des Unterlappens bzw. des Bronchus intermedius. In keinem Fall war eine multifokale endobronchiale Metastasierung zu sehen.

Bronchoskopisch imponierte ein vollständiger Bronchusverschluss, subtotaler Verschluss eines Bronchus bzw. submuköser Tumor in 55,3% (n=21), 26,3% (n=10) bzw. 18,4% (n=7) der Fälle.

Zur Ausbildung einer endobronchialen Metastasierung kam es in 68,4% (n=26) durch das Einbrechen einer zentralen Parenchymmetastase (Kiryu Typ II), bzw. in 31,6% (n=12) durch das Einbrechen einer hilären oder mediastinalen Lymphknotenmetastase.

Beim Nierenzellkarzinom waren sechs der zehn Metastasen (60%) durch einbrechende Parenchymmetastasen (Typ II) bedingt. Auch beim kolorektalen Karzinom überwog der Anteil einbrechender Parenchymmetastasen mit einem Anteil von 92,8% (n=13).

Tab. 3.9.: Verteilung der endobronchialen Metastasierung

	rechts		links	
	n	[%]	n	[%]
Hauptbronchus	3	7,9	-	-
Oberlappenbronchus	6	15,8	6	15,8
- Segment 1	-	-	1	2,6
- Segment 2	2	5,3	2	5,3
- Segment 3	-	-	4	10,5
Mittellappenbronchus	-	-	-	-
- Segment 4	-	-	2	5,3
- Segment 5	-	-	-	-
Bronchus intermedius	2	5,3	-	-
Unterlappenbronchus	-	-	4	10,5
- Segment 6	1	2,6	4	10,5
- Basale Gruppe	-	-	1	2,1

3.6. Indikation zur Manschettenresektion

Bei insgesamt 41 Patienten (85,4%) wurde eine Indikation zur pulmonalen Metastasektomie in kurativer Intention gestellt, in drei Fällen handelte es sich hierbei um diagnostische Eingriffe, bei denen erst postoperativ die Diagnose des sekundären Malignoms gestellt werden konnte.

Weitere vier Patienten (8,3%) wurden in „potentiell kurativer Intention“ reseziert. Bei zwei Patienten (4,2%) stellte die Manschettenresektion einen Eingriff im Rahmen der „Desperation Surgery“ beim chemotherapierefraktären, metastasierten Hodentumor dar.

Nur in einem Fall (2,0%) handelte es sich um eine palliative Resektion bei unbehandeltem Primarius zur Therapie septischer Komplikationen.

3.7. Systemtherapeutische Vorbehandlung

Ein Drittel der Patienten erhielt in Vorbereitung auf die Manschettenresektion eine Systemtherapie. Die Indikation zur Systemtherapie wurde vor allem im Falle einer bilateralen Metastasierung gestellt.

3.8. Eingriffsbezogene Daten

Im Untersuchungszeitraum erfolgten 49 Manschettenresektionen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Manschettenresektion betrug 58,4 Jahre (20,8-83,6 Jahre).

Am linksseitigen Bronchialsystem wurden 28 Manschettenresektionen (57,2%), am rechtsseitigen 21 Manschettenresektionen (42,8%) durchgeführt. Es erfolgten insgesamt 16 bronchovaskuläre Manschettenresektionen (32,7%).

Sechs Manschettenresektionen (12,5%) stellten Reeingriffe dar. Drei Manschettenresektionen erfolgten nach kontralateraler Lobektomie (n=2) bzw. Manschettenlobektomie (n=1). Eine zusätzliche Erweiterung mit en bloc Resektion an Brustwand (n=2), Wirbelkörper (n=1) oder Vena cava superior (n=1) erfolgte in 8,1% der Fälle. (Tab.3.10)

Zusätzliche extraanatomische Resektionen am erhaltenen Lungenparenchym waren bei 26 Eingriffen (53,1%) notwendig. Linksseitig fanden sich signifikant häufiger bronchovaskuläre Manschettenresektionen (p=0,0001).

Tab. 3.10.: Typen der Manschettenresektion
Rechtsseitiges Bronchialsystem

	n	[%]
Oberlappenmanschettenresektion davon mit	16	32,7
- Brustwandteil- und tangentialer Wirbelkörperresektion	1	-
- Resektion der V. cava superior und Ersatz	1	-
Pneumonektomie mit Bifurkationsresektion	1	2,0
Untere Bilobektomie mit Y- Manschettenresektion davon	3	6,1
- sekundär nach Mittellappenresektion	1	-
- mit Brustwandteilresektion	1	-
Unterlappenresektion mit Y- Manschette Br. intermedius	2	4,1
Linksseitiges Bronchialsystem		
Oberlappendoppelmanschette	16	32,7
Unterlappenresektion mit Y- Manschette Hauptbronchus	11	22,4

3.9. Kontralaterale Metastasektomie

Bei 16 Patienten bestand eine bilaterale Metastasierung, die in 68,8% (n=11) sequentiell reseziert werden konnte. Die Manschettenresektion stellte bei 72,7%(n=8) der sequentiellen Resektionen den ersten Eingriff dar.

Auf Grund eines onkologischen Progresses im Intervall der Eingriffe, konnte bei vier Patienten (80%) die kontralaterale Metastasektomie nicht erfolgen.

Funktionell bedingt wurde ein Patient (20%) nicht kontralateral metastasektomiert. Beim Nierenzellkarzinom war der Anteil der inkompletten Metastasektomie am höchsten (n=3, 30%) gefolgt vom kolorektalen Karzinom (n=2, 12,5%)

Als Resektionsform dominierten multiple Keilresektionen (n=7, 63,6%), vor Segmentresektionen (n=2, 18,2%) und Lobektomien (n=1 9,1%) bzw. Manschettenlobektomien (n=1, 9,1%).

3.10. Postoperative Morbidität und Mortalität

Im Rahmen der Manschettenresektionen kam es bei 17 Patienten (34,7%) zum Auftreten einer Komplikation.

Die 90- Tage Mortalität betrug 0%. Supraventrikuläre Tachykardien sowie eine verzögerte Heilung der Anastomose stellten die häufigsten Gründe einer Morbidität dar. Alle Minor Komplikationen wurden konservativ behandelt.

Eine operative Revision war bei einem symptomatischen, benignen Pleuraerguss notwendig, der 30 Tage nach Operation videothorakoskopisch drainiert wurde. Ein symptomatischer Pericarderguss (benigne) wurde, sonographisch gesteuert, drainiert.

Zur Ausbildung einer Anastomoseninsuffizienz kam es in einem Fall. Die an der Pars membranacea gelegene Insuffizienz war durch Muskulatur des Oesophagus gedeckt und heilte unter antibiotischem Schutz sekundär. Zur Ausbildung einer bronchopleuralen Fistel kam es in keinem Fall. Sekundäre Pneumonektomien waren in keinen Fällen notwendig.

Tab. 3.11.: **Postoperative Komplikationen**

Komplikation	n	[%]
Minor Komplikation	17	34,7
Vorhofflimmern	5	10,2
Anämie	3	6,1
Recurrensparese	2	4,0
Pneumonie	1	2,0
Wundheilungsstörung	1	2,0
Verzögerte Anastomosenheilung	5	10,2
Major Komplikation	3	6,1
Pericarderguss	1	2,0
Pleuraerguss	1	2,0
Anastomoseninsuffizienz	1	2,0

3.11. Ergebnisse der histopathologischen Aufarbeitung

Die histopathologische Aufarbeitung zeigte eine R0, R1 und R2 Resektionsquote von 93,9%, 6,1% bzw. 0%. R1 Resektionen fanden sich an der proximalen, bronchialen Schnittfläche (n=2) bzw. in einem Fall im Bereich der Venenabsetzung auf Vorhofniveau. Nachresektionen waren in allen Fällen technisch/ funktionell nicht möglich.

Im Mittel wurden 2,53 Metastasen im Rahmen der Manschettenlobektomie reseziert. Bei 36,7% wurden im Rahmen der Manschettenlobektomie, aus dem erhaltenen Lungenparenchym weitere Metastasen entfernt. Alle Keilresektionen waren im Gesunden (R0).

Ein Befall pulmonaler/hilärer bzw. mediastinaler Lymphknoten zeigte sich in 29,2% bzw. 39,6% der Fälle. Ein Patient zeigte eine isolierte lymphogene Metastasierung (2,0%) und wurde innerhalb der Gruppe der solitären Metastasen betrachtet. Beim Nierenzellkarzinom betrug der Anteil nodal positiver Patienten 80% (n=8) beim kolorektalen Karzinom 50% (n=8).

Tab. 3.12.: Histopathologische Befunde Manschettenlobektomie

Anzahl resezierter Metastasen (Mittelwert \pm SD)	2,53 (\pm 2,346)	
Max. \emptyset größte Metastase [cm] (Mittelwert \pm SD)	4,7 (\pm 2,0047)	
Min. \emptyset kleinste Metastase [cm] (Mittelwert \pm SD)	3,2 (\pm 2,3482)	
Metastasen im erhaltenen Parenchym (n=49)	n	[%]
Ja	18	36,7
Nein	31	63,3
Metastasenanzahl (Mittelwert \pm SD)	2,56 (\pm 2,064)	
Anzahl dissezierter Lymphknoten (Mittelwert \pm SD)	28,8(\pm 11,1)	
Anzahl befallener Lymphknoten	3,59 (\pm 3,534)	
Nodalstatus	n	[%]
N-	15	31,3
Hilär/pulmonal	14	29,2
Mediastinal	19	39,6
Radikalität des Eingriffs		
R0 Resektion	46	93,9
R1 Resektion Bronchus	2	4,1
R1 Resektion Pulmonalarterie	0	0
R1 Resektion Vene	1	2,0
Metastasierungsmuster Parenchym		
Singuläre Lungenmetastase	21	43,8
Unilateral multiple Metastasen	11	22,9
Bilateral Metastasen	16	33,3

Tab. 3.13.: Histopathologische Befunde Kontralaterale Metastasektomie

Anzahl resezierter Metastasen (Mittelwert \pm SD)	4,5 (\pm 3,689)	
Max. \emptyset größte Metastase [cm] (Mittelwert \pm SD)	2,711 (\pm 2,605)	
Min. \emptyset kleinste Metastase [cm] (Mittelwert \pm SD)	1,089 (\pm 0,9253)	
Anzahl dissezierter Lymphknoten (Mittelwert \pm SD)	22,80(\pm 9,378)	
Anzahl befallener Lymphknoten	1,30 (\pm 2,497)	

3.12. Einteilung nach Risikogruppe

In Abhängigkeit der Existenz von Lymphknotenmetastasen und der Anzahl der resezierten Lungenmetastasen konnten vier Risikogruppen definiert werden.

- Multiple Lungenmetastasen mit Lymphknotenbefall (n=19)
- Singuläre Lungenmetastase mit Lymphknotenbefall (n=15)
- Multiple Lungenmetastasen ohne Lymphknotenbefall (n=9)
- Solitäre Lungenmetastase (n= 6)

Abb.3.2.a: **Relative Verteilung der Risikogruppen**

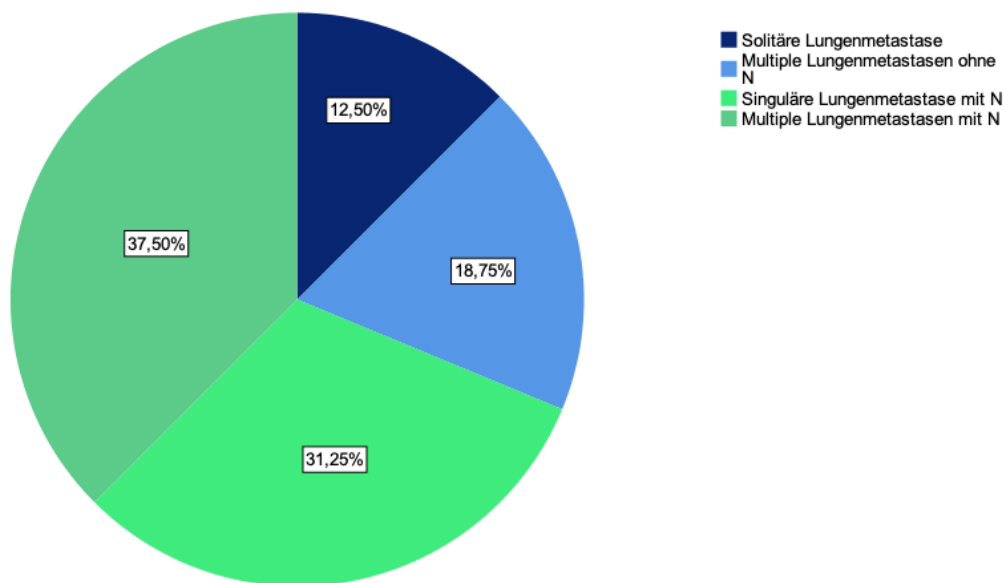
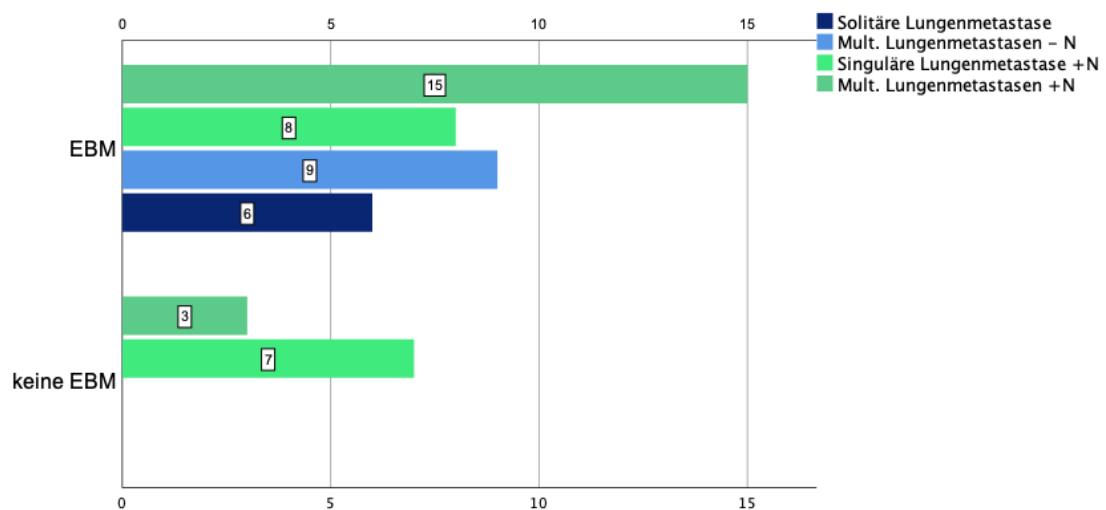


Abb. 3.2.b: **Risikogruppierung bei EBM**



3.13. Postoperativer Status

Bei 40 Patienten (83,3%) bestand nach der Resektion der Lungenmetastasen eine Vollremission der Erkrankung. Bei acht Patienten bestanden weiterhin Lungen- oder extrathorakale Metastasen (Tab.3.14.). Besonders innerhalb des Kollektivs der Nierenzellkarzinome bestand bei 40% (n=4) nach der Metastasektomie keine Vollremission der Erkrankung.

Im Falle der extrathorakalen Metastasen war grundsätzlich die Resektion geplant, erfolgte jedoch aus persönlichen Gründen (n=1) sowie aus onkologischen Gründen (n=3) in keinem der vier Fälle.

Tab.3.14.: Komplette Remission nach Metastasektomie	n	[%]
Ja	40	16,7
Nein	8	83,3
Lokalisation		
Pulmonal	4	50
Pulmonal + extrathorakal	1	37,5
Extrathorakal	3	12,5

Sechs der acht Patienten, die postoperativ weiterhin eine pulmonale oder extrathorakale Tumormanifestation zeigten, erhielten eine palliative Systemtherapie.

Eine additive Bestrahlung nach R1 Resektion (n=3) wurde in allen Fällen empfohlen, auf Grund einer raschen pleuralen Metastasierung erfolgte diese jedoch nur in zwei Fällen. Auch nach R0 Resektion wurde in Abhängigkeit der Radiosensitivität der Grunderkrankung, des intraoperativen Lokalbefundes und des Nodalstatus sowie des bisherigen Krankheitsverlaufs bei sechs Patienten (12,5%) eine adjuvante Radiatio des Mediastinums durchgeführt.

Zehn Patienten erhielten eine Systemtherapie im Anschluss an die pulmonale Metastasektomie auch bei bildgebender Vollremission.

3.14. Follow- up bezogene Daten

Als Stichtag der Nachsorge wurde der 1.10.2018 definiert. Ein Patient ging im Follow-up 30 Monate nach Resektion ohne Zeichen einer Metastasierung verloren und wurde in das Follow up eingeschlossen.

31 Patienten (64,5%) verstarben innerhalb des Follow up tumorbedingt. Der Median des Follow up betrug vom Zeitpunkt der Manschettenresektion 32 Monate (12-219 Monate) für alle Patienten. Für Patienten, die am Stichtag lebten, betrug das Follow up im Median 92 Monate (12-219 Monate).

Zur Erfassung der Häufigkeit eines thorakalen Rezidives wurden alle Patienten mit pulmonaler Vollremission nach Metastasektomie (n=43) herangezogen. Im Nachsorgezeitraum zeigten 23 Patienten (53,5%) eine erneute pulmonale Metastasierung. Bei sieben Patienten (30,4%) wurden diese erneut reseziert. Im Untersuchungszeitraum erfolgten daher kumulativ 66 Metastasektomien mit einer Mortalitätsrate von 0%.

Tab. 3.15.: **Thorakales Rezidiv**

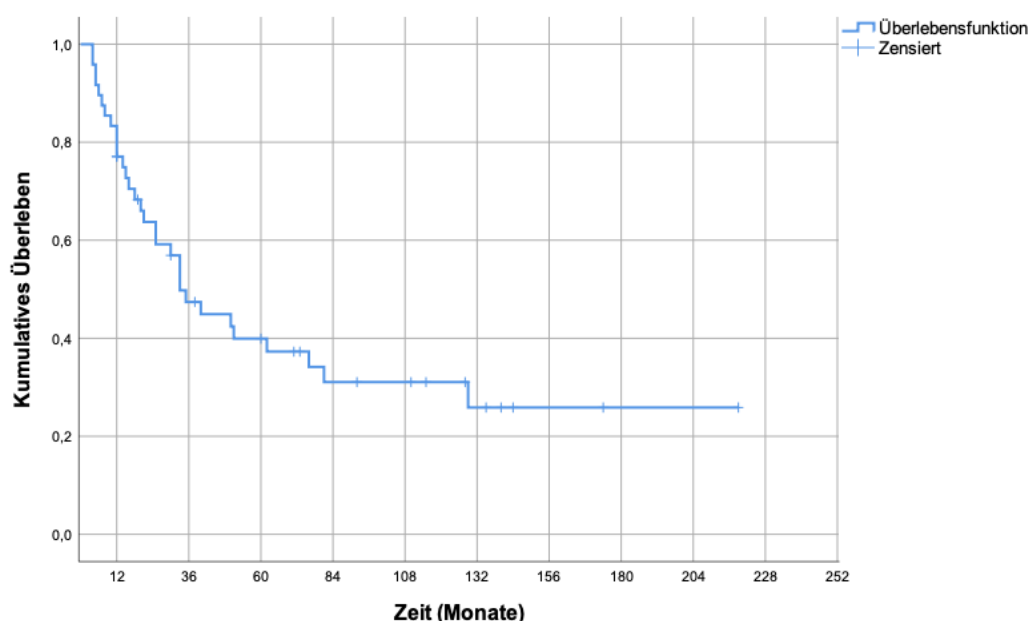
Erneute Lungenmetastasierung (n=43)	n	[%]
Ja	23	53,5
Nein	17	39,5
Unbekannt	3	7
Mediastinales Rezidiv		
Ja	3	6,3
Nein	45	93,7
Endobronchiales Rezidiv (n=49)		
Ja	0	0
Nein	49	100
Extrathorakale Metastasierung im Verlauf		
Ja	34	70,8
Nein	14	29,8

3.15. Überlebensraten

3.15.1. Gesamtüberleben

Die 1-, 3-, 5- und 10- Jahres- Überlebensraten vom Zeitpunkt der Manschettenresektion betrugen 83%, 48%, 40% und 31%. Das mediane Überleben für alle Tumorentitäten belief sich auf 33 Monate (95% KI 20,8-45,2).

Abb.3.3.: **Gesamtüberleben**



Tab. 3.16.: **Patienten unter Risiko Gesamtüberleben**

Jahre	0	1	3	5	10
Patienten unter Risiko	48	38,5	19,5	15	6,5

3.15.2. Überleben nach Indikation

Bei 41 Patienten erfolgte die Manschettenresektion in kurativer Intention, im Nachsorgezeitraum verstarben 27 dieser Patienten (65,8%). Im Falle einer potentiell kurativen Resektion (n=6) verstarben innerhalb der Nachsorge drei Patienten (50%). Ein Patient wurde in palliativer Intention operiert und verstarb vier Monate nach der Operation.

Die medianen Überlebensraten in Abhängigkeit der Operationsindikation betrugen im Falle der kurativen Indikation 35 Monate (95% KI 5,4- 64,5) bzw. bei potentiell kurativer Indikation 33 Monate (95% KI 28,3- 37,6) sowie bei palliativer Intention betrug das Überleben 4 Monate. Der Log- Rank- Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang ($p=0.000$).

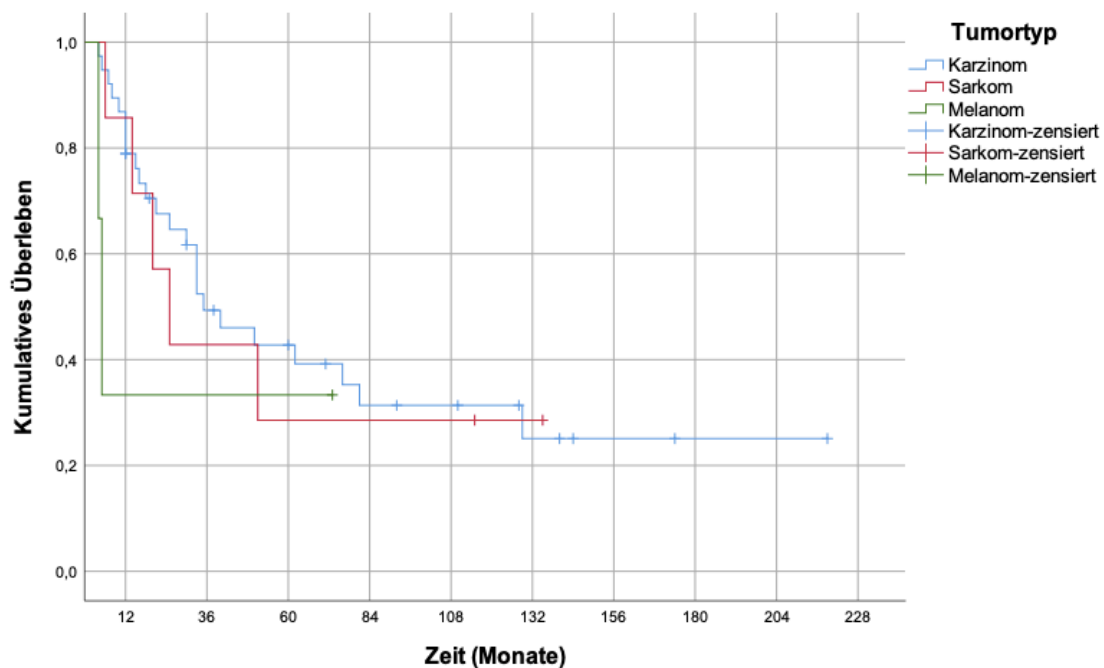
Die 5- Jahres- Überlebensraten betrugen bei kurativer Indikation bzw. „potentiell-kurativer“ Indikation 39% bzw. 36%.

3.15.3. Überleben nach Tumortyp

Von 38 Patienten mit einem Karzinom verstarben 24 Patienten (63,2%), von sieben Patienten mit einem Sarkom verstarben fünf (71,4%) sowie zwei der drei Patienten (66,6%) mit einem Melanom verstarben. Das mediane Überleben betrug beim Karzinom, Sarkom und Melanom 35 Monate (95% KI 17,4-52,6), 25 Monate (95% KI 12,2 – 37,8) und 5 Monate (95 KI 3,4-6,6). Im Log- Rank- Test ergab sich kein Unterschied im Überleben der einzelnen Tumortypen ($p=0,640$).

Die 5- Jahres- Überlebensraten lagen beim Karzinom, Sarkom bzw. Melanom bei 43%, 29% bzw. 33%.

Abb. 3.4.: Überleben nach Tumortyp



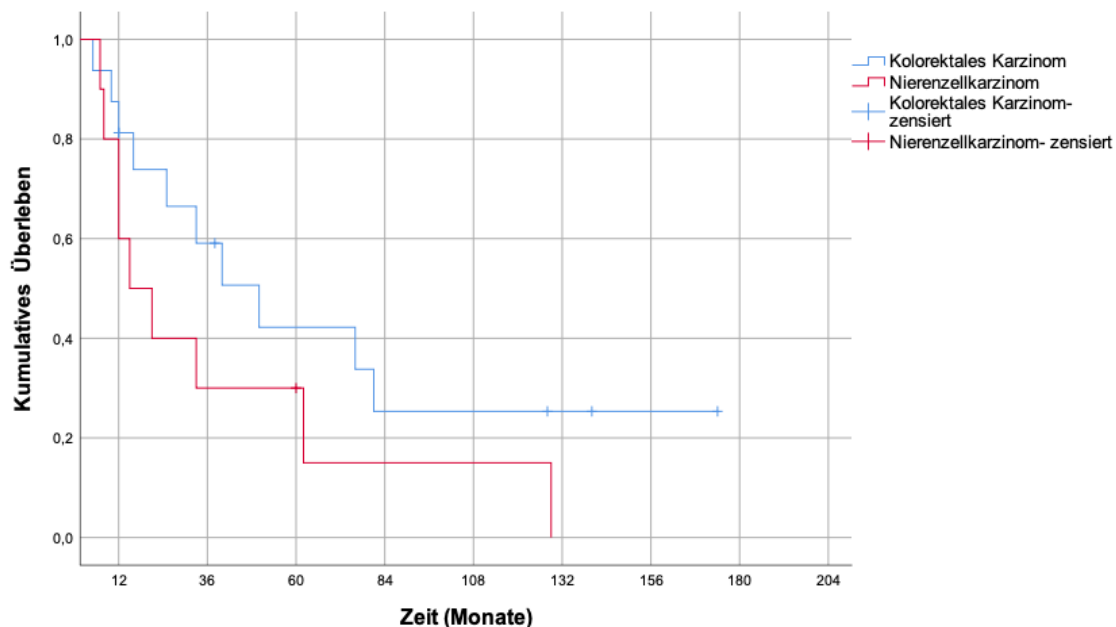
3.15.4. Überleben Kolorektales Karzinom und Nierenzellkarzinom

10 von 16 Patienten (62,5%) mit einem metastasierenden kolorektalen Karzinom verstarben innerhalb des Follow up. Das mediane Überleben betrug 50 Monate (95% KI 22,9-77), das 1-, 3-, 5- und 10- Jahres- Überleben belief sich auf 88%, 59%, 43%, und 26%.

Beim Nierenzellkarzinom wurden neun Sterbefälle (90%) beobachtet, das mediane Überleben betrug 15 Monate (95% KI 1-28,9). Das 1-, 3-, 5- und 10 Jahres- Überleben

betrug 80%, 30%, 30% und 18%. Beim Vergleich der Tumorerkrankungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,149$).

Abb. 3.5.: Überleben kolorektales Karzinom und Nierenzellkarzinom



3.15.5. Überleben nach Intervall ED – Resektion

Das Kollektiv wurde in Patienten mit einem Intervall ≤ 36 Monaten zwischen Primärtumordiagnose und Manschettenresektion und solchen mit einem Intervall > 36 Monaten unterteilt.

Bei 28 Patienten erfolgte die Manschettenresektion innerhalb der ersten 36 Monate, von diesen verstarben 19 (67.9%). Von 20 Patienten, bei denen die Manschettenresektion nach 36 Monaten oder später stattfand, verstarben zwölf (60%). Die medianen Überlebenszeiten beliefen sich auf 33 Monate (95% KI 1 - 64,9) bei Patienten mit einem Intervall ≤ 36 Monate bzw. auf 33 Monate (95% KI 25,6 – 40,3) bei Intervall > 36 Monate. Im Log- Rank- Test ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,347$).

Die 1-, 3-, 5 – und 10 Jahres- Überlebensraten lagen bei einem Intervall ≤ 36 Monaten bei 82%, 50%, 37% bzw. 20. Bei einem Intervall > 36 Monaten betrug die 1 Jahres- Überlebensrate 85%, die 3-, 5- und 10- Jahres- Überlebensraten beliefen sich auf jeweils 45%.

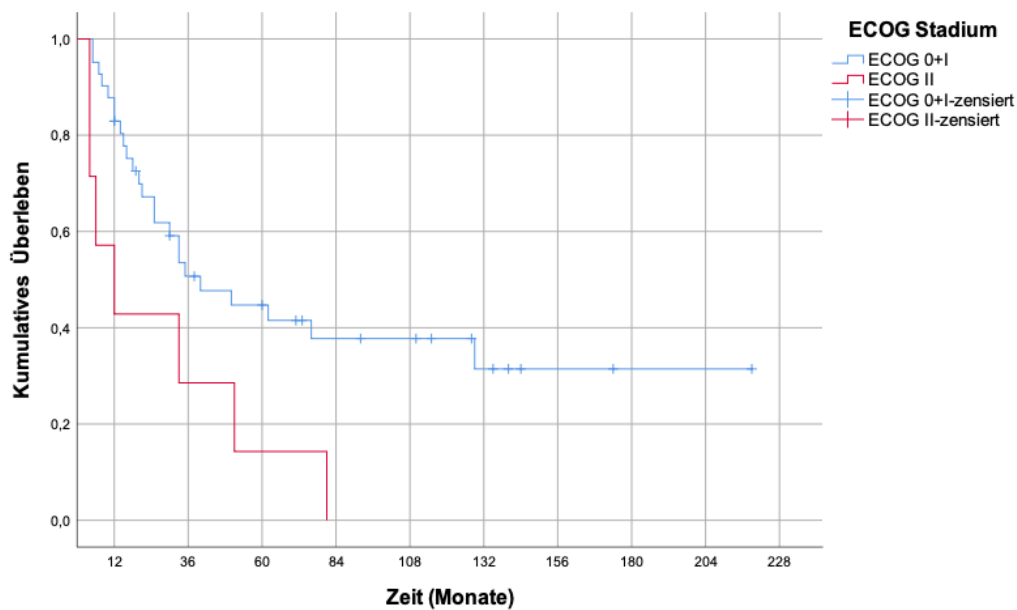
3.15.6. Überleben nach ECOG- Status

41 Patienten zeigten keine oder nur eine leichtgradige Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit (ECOG 0 und ECOG I). Innerhalb des Nachsorgezeitraums

verstarben 24 dieser Patienten 58,5%. Alle sieben Patienten mit ECOG Performance Status II verstarben. Das mediane Überleben beträgt im ECOG Status 0 und I 40 Monate (95%KI 17,7- 62,3), im ECOG Stadium II 12 Monate (95% KI 0-27,4). Im Log- Rank- Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,020$).

Die 1-, 3-, 5-, und 10- Jahres- Überlebensraten im ECOG Stadium 0 und I lagen bei 88%, 51%, 45%, und 38%, im ECOG Stadium II bei 57%, 29%, 14% und 0%.

Abb.3.6.: **Überleben nach ECOG Status**



3.15.7. Überleben nach Alter

Das Kollektiv wurde in Patienten mit einem Lebensalter von unter und über 55 Jahren, zum Zeitpunkt der Manschettenresektion unterteilt.

Von 18 Patienten, die jünger als 55 Jahre alt waren, verstarben elf Patienten (61,1%). Bei den über 55 -Jährigen ($n=30$) wurden 20 Sterbefälle beobachtet, dies entsprach 66,6%. Das mediane Überleben, der unter 55 -Jährigen, betrug 30 Monate (95% KI 15,6- 44,4), das der über 55 -Jährigen 40 Monate (95% KI 12,6- 64,8). Im Log- Rank – Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,993$).

Die 1-, 3-, 5- und 10- Jahres- Überlebensraten beliefen sich bei unter 55 -jährigen Patienten auf 78%, 41%, 34% bzw. 34%, bei den über 55 -jährigen Patienten betrugen sie 87%, 51%, 48% und 29%.

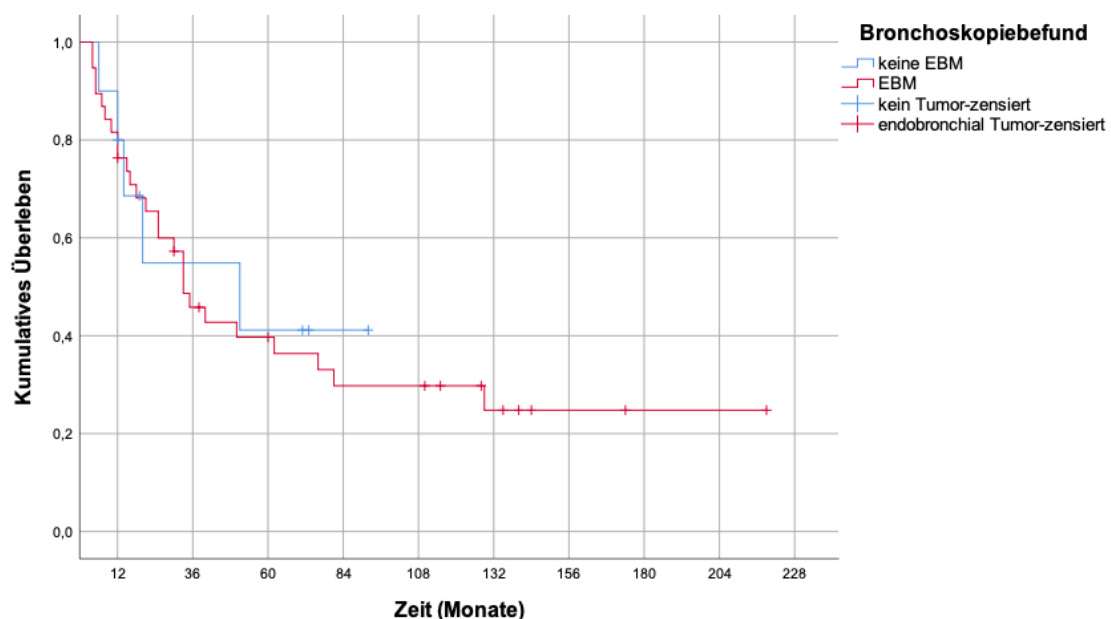
3.15.8. Überleben bei endobronchialer Metastase

Bei 38 Patienten zeigte sich endobronchial eine Metastase. Im Nachsorgezeitraum wurde 26 Sterbefälle beobachtet (69,4%). Zehn Patienten hatten endobronchial keine Metastase, es verstarben hiervon fünf Patienten (50%).

Das mediane Überleben ohne endobronchiale Metastase belief sich auf 51 Monate (95% KI 4,5- 97,4), mit endobronchialer Metastasierung betrug das mediane Überleben 33 Monate (95% KI 21,8- 44,2). Im Log- Rank- Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,769$).

Die 1-,3- und 5- Jahres- Überlebensraten ohne endobronchiale Metastasierung lagen bei 90%, 56% und 42% bei endobronchialer Metastasierung lagen sie bei 82%, 46% und 40%, die 10- Jahres- Überlebensrate betrug bei endobronchialer Metastasierung 30%.

Abb.3.7.: Überleben bei endobronchialer Metastase



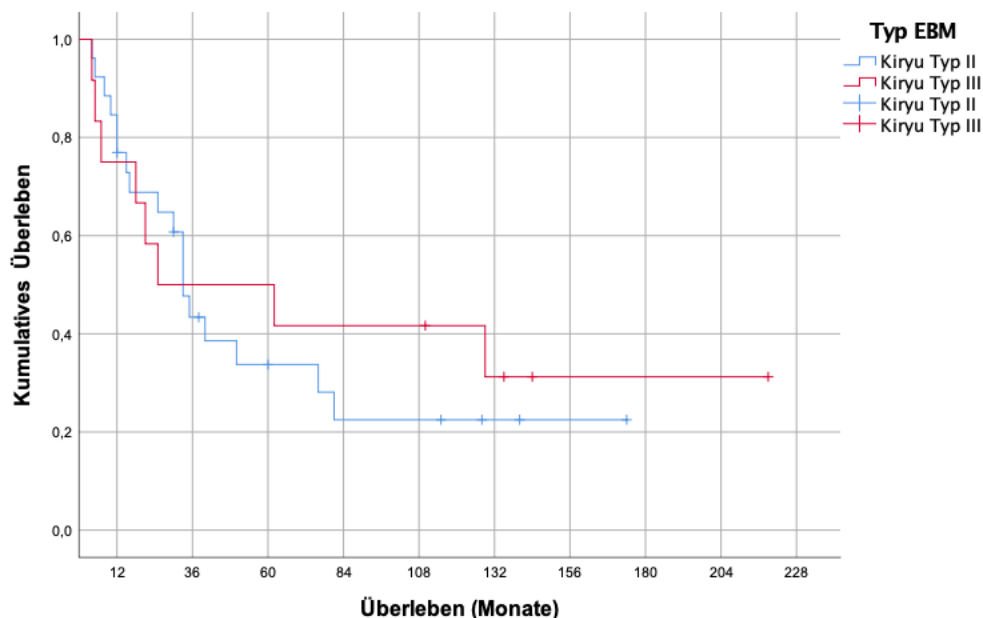
3.15.9. Überleben nach Entstehungsmechanismus der EBM

Eine EBM manifestierte sich bei 26 Patienten in Folge einer einbrechenden Parenchymmetastase (Kiryu Typ II). 18 dieser 26 Patienten (69,2%) verstarben innerhalb des Nachsorgezeitraums.

Bei zwölf Patienten war die EBM Folge eines Einbruchs hilärer oder mediastinaler Lymphknoten (Kiryu Typ III). 66,6% dieser Patienten verstarben im Nachsorgezeitraum. Die medianen Überlebensraten betrugen 33 Monate (95% KI 27,3- 38,7) bei einer einbrechenden Parenchymmetastase und 25 Monate (95% KI 0- 94,6) bei einbrechenden Lymphknotenmetastasen. Der Log- Rank- zeigte keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,656$).

Die 1-, 3-, 5- und 10 – Jahres- Überlebensraten beliefen sich auf 85%, 44%, 34% und 23% bei einer EBM Kiryu Typ II und bei einer EBM Kiryu Typ III auf 75%, 50%, 50% und 42%.

Abb.3.8.: **Überleben nach Entstehungsmechanismus der EBM**



3.15.10. Überleben nach Nodalstatus und -stadium

Bei 33 Patienten bestand ein Lymphknotenbefall. Im Nachsorgezeitraum verstarben 22 dieser Patienten (66,6%). Neun von 15 Patienten (60%) ohne Lymphknotenbefall verstarben.

Im Median überlebten Patienten ohne Lymphknotenbefall 33 Monate (95% KI 13- 53) und solche mit Lymphknotenbefall 30 Monate (95% KI 5- 55). Im Log- Rank Test zeigte sich kein Zusammenhang ($p=0,727$).

Die 1-, 3-, 5- und 10- Jahres- Überlebensraten betrugen bei Lymphknotenbefall 82%, 47%, 40% und 32%, ohne Lymphknotenbefall betrugen die Überlebensraten 87%, 49%, 39% und 30%.

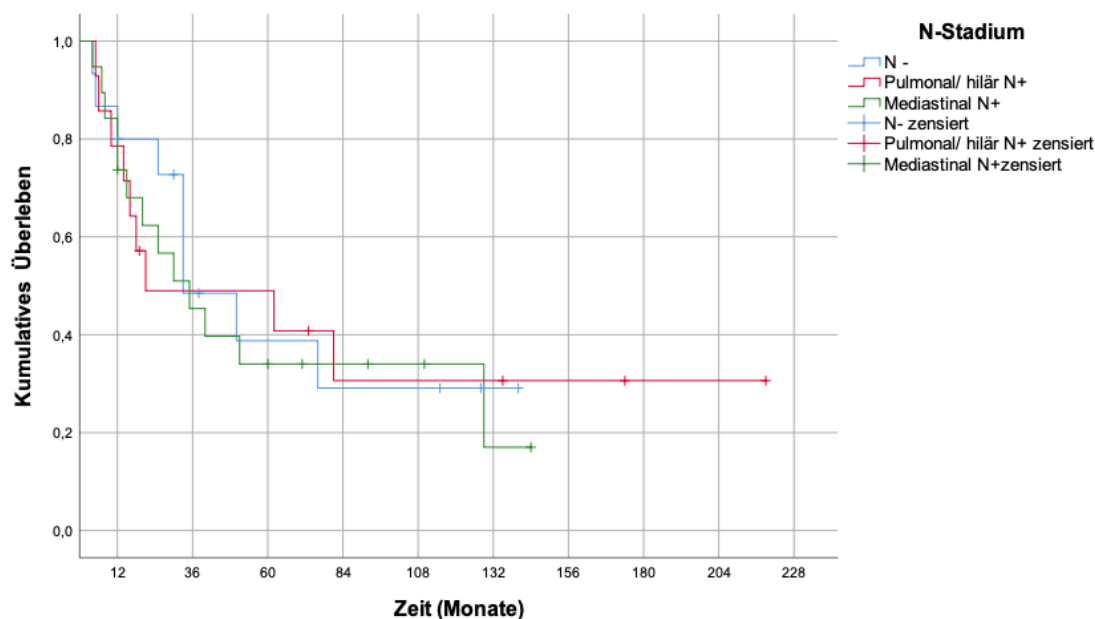
Bei 14 Patienten war die Lymphknotenmetastasierung auf pulmonale oder hiläre Lymphknotenstationen begrenzt, bei 19 Patienten zeigte sich eine Metastasierung in mediastinale Lymphknoten.

Im Nachsorgezeitraum verstarben neun der Patienten mit pulmonalen oder hilären Lymphknotenmetastasen (64,3%) und 13 der 19 Patienten (59,4%) mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen.

Die medianen Überlebensraten betrugen 21 Monate (95% KI 0-92,9) bei Metastasierung in pulmonale oder hiläre Lymphknotenstationen und bei Beteiligung mediastinaler Lymphknoten betrug das mediane Überleben 35 Monate (95% KI 14,7- 55,3). Im Log-Rank- Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,917$).

Die 1-, 3-, 5- und 10- Jahres- Überlebensraten betrugen bei Befall pulmonaler oder hilärer Lymphknoten 79%, 49%, 49% und 32%, bei Befall mediastinaler Lymphknoten betrugen die Überlebensraten 84%, 45%, 34% und 34%.

Abb. 3.9.: Überleben nach Nodalstadium



Tab.3.17.: Patienten unter Risiko Nodalstadium

Patienten unter Risiko	Jahre				
	0	1	3	5	10
- Nodal negativ	15	12,5	5,5	4,0	1,5
- Pulmonal/ hilär N+	14	10,4	6	6	3
- Mediastinal N+	19	15,5	8	5	2

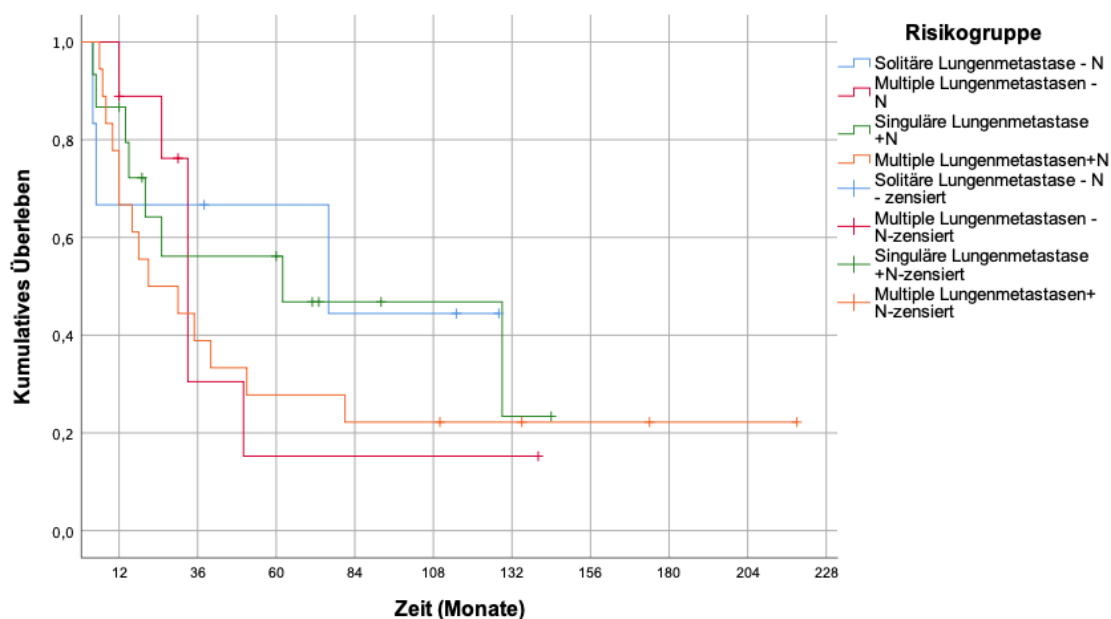
3.15.11. Überleben nach Risikogruppierung

3 von 6 Patienten (50%) mit solitärer Metastasierung verstarben innerhalb des Nachsorgezeitraums, sowie sechs der neun Patienten (66,6%) mit multiplen Lungenmetastasen ohne Lymphknotenbefall. Bei singulärer Lungen-metastasierung und begleitender Lymphknotenmetastasierung verstarben 8 von 15 Patienten (53,3%), bei multiplen Lungenmetastasen und begleitender Lymphknotenmetastasierung verstarben 14 von 18 Patienten im Nachsorgezeitraum. Der Log- Rank- Test zeigte keinen signifikanten Zusammen-hang ($p=0,726$).

Tab.3.18.: Medianes Überleben nach Risikogruppe

Risikogruppe	Median (95% KI)
Solitäre Lungenmetastase - N (n=6)	76 (0-215,2)
Multiple Lungenmetastasen - N (n=9)	33(3,1-39,1)
Singuläre Lungenmetastase + N (n=15)	62(0-150,3)
Multiple Lungenmetastasen + N (n=18)	21(0-46,0)

Abb.3.10.: Überleben nach Risikogruppierung



Tab.3.19.: 1-, 3-, 5-, 10- Jahres- Überlebensraten nach Risikogruppe

Risikogruppe	1	3	5	10
Solitäre Lungenmetastase - N	67	67	67	44
Multiple Lungenmetastasen - N	100	34	17	17
Singuläre Lungenmetastase + N	87	57	57	47
Multiple Lungenmetastasen + N	78	39	28	22

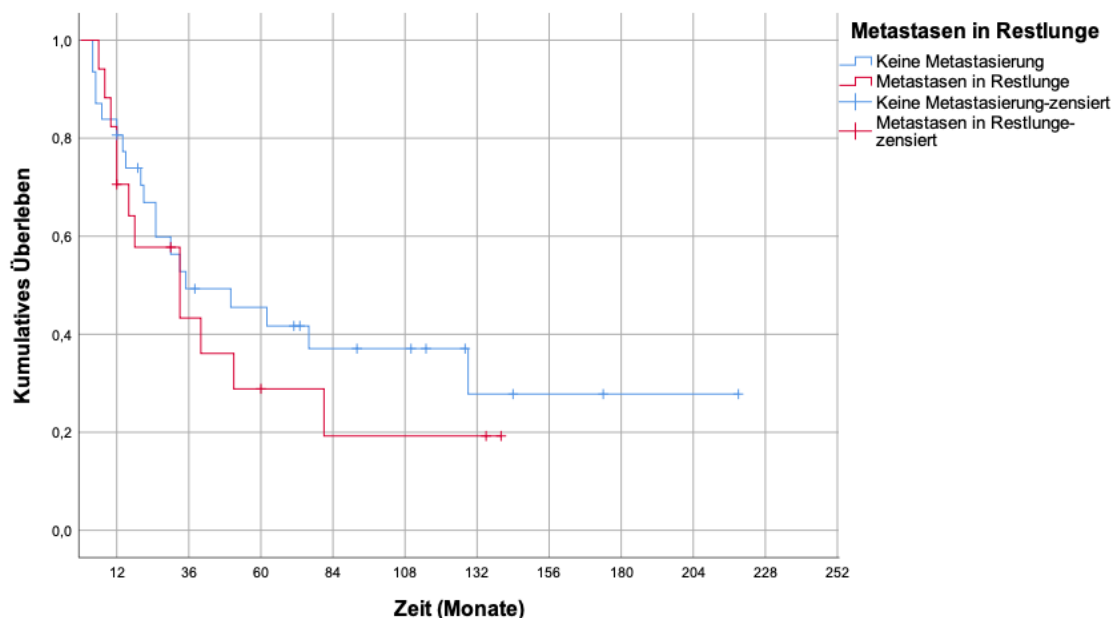
3.15.12. Überleben bei Metastasierung im erhaltenen Parenchym

Bei 31 Patienten zeigte sich eine parenchymatöse Metastasierung einzig im über die Manschettenresektion entfernten Lungenparenchym. Innerhalb dieses Kollektivs verstarben 19 Patienten im Nachsorgezeitraum (61,3%).

Bei 17 Patienten bestand im ipsilateral erhaltenen Lungenparenchym eine zusätzliche Metastasierung, die über Keilresektionen entfernt werden konnte. Zwölf der 19 Patienten verstarben innerhalb des Nachsorgezeitraums. Das mediane Überleben ohne Metastasierung außerhalb der Manschettenlobektomie betrug 35 Monate (95% KI 0-74). Fand sich im ipsilateral erhaltenen Lungenparenchym eine Metastasierung, so betrug das mediane Überleben 33 Monate (95% KI 7- 59). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,464$).

Das 1-, 3-, 5- und 10 Jahres- Überleben bei einer resezierten Metastasierung im erhaltenen Lungenparenchym betrug 82%, 44%, 30%, bzw. 20%. Bestand keine Metastasierung im erhaltenen Lungenparenchym so betrug die 1-, 3-, 5- und 10- Jahres-Überlebensrate 84%, 49%, 46% und 29%.

Abb.3.11.: Überleben bei Metastasen im erhaltenen Parenchym



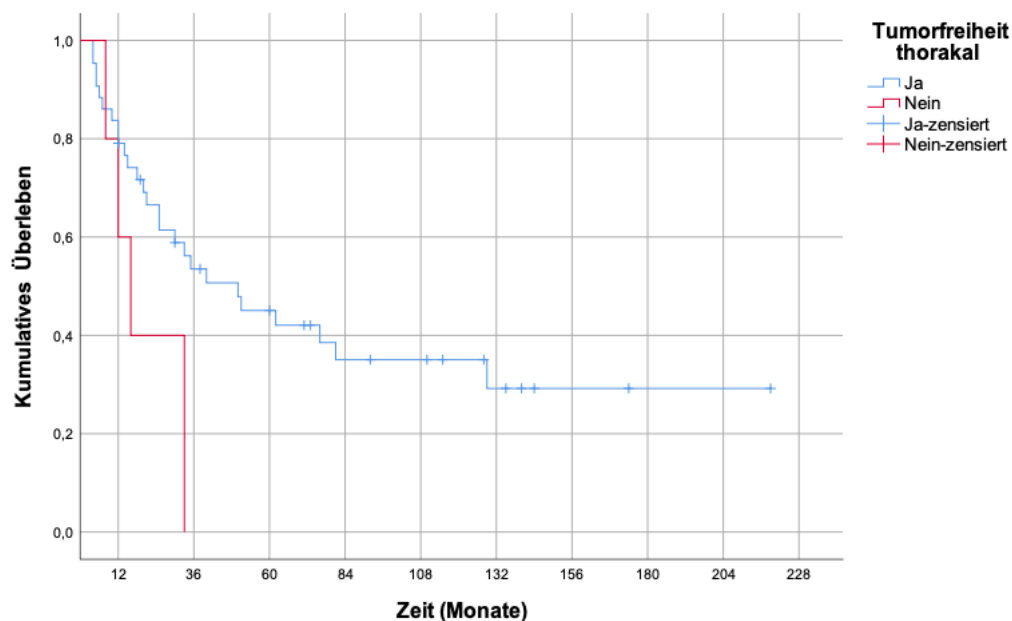
3.15.13. Überleben bei R2 kontralateral

Bei 43 Patienten gelang es durch eine oder zwei sequentielle Resektionen alle Metastasen zu reseziieren. R1 Resektionen wurden innerhalb dieses Kollektivs betrachtet. Innerhalb dieser Patientengruppe wurden im Nachbeobachtungszeitraum 26 Sterbefälle beobachtet (61,5%).

Bei insgesamt fünf Patienten war eine kontralaterale Metastasektomie nicht durchführbar, alle Patienten verstarben innerhalb des Nachsorgezeitraumes. Das mediane Überleben bei Tumorfreiheit thorakal betrug 50 Monate (95% KI 17,8 – 82,2), bzw. nach unterbliebener kontralateraler Metastasektomie 16 Monate (95% KI 7,4-24,6). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,034$).

Das 1-, 3-, 5- und 10 Jahres- Überleben betrug bei makroskopischer Tumorfreiheit 84%, 54%, 45% bzw. 35%. Im Falle einer nicht resezierten Metastasierung kontralateral betrug die 1 Jahres- Überlebensrate 80%, die 2- Jahres- Überlebensrate 40%. Kein Patient lebte nach 3 Jahren.

Abb.3.12.: Überleben bei R2 kontralateral



3.15.14. Überleben bei pulmonalem Rezidiv

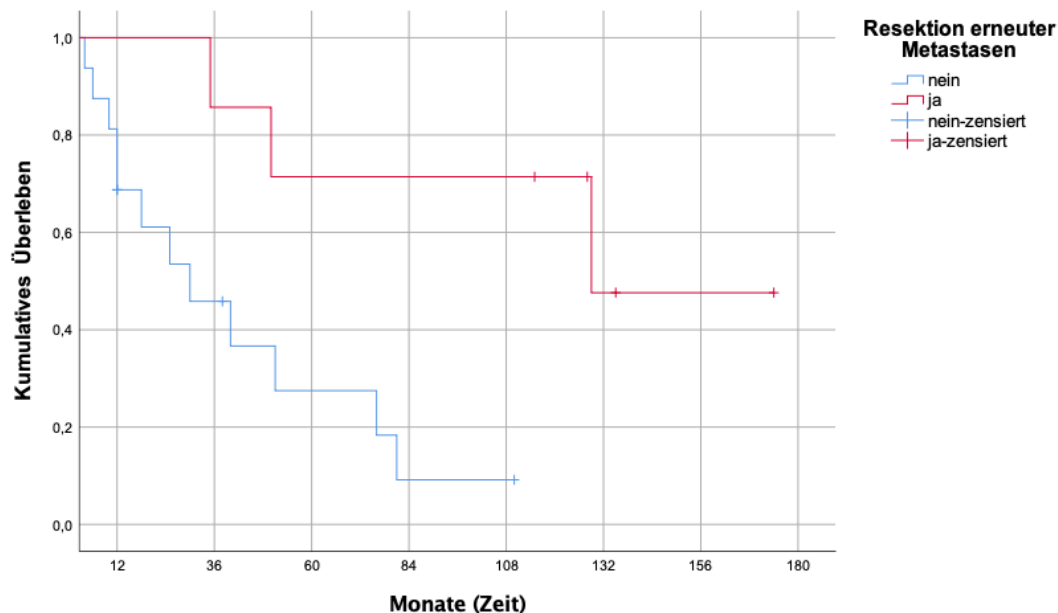
Bei 23 Patienten wurde im Nachsorgezeitraum eine erneute pulmonale Metastasierung beobachtet. Bei 16 Patienten (69,6%) war eine erneute Metastasektomie onkologisch

nicht sinnvoll, bzw. technisch nicht durchführbar. Im Nachsorgezeitraum verstarben zwölf dieser Patienten (75%).

Bei sieben Patienten ließ die erneute Metastasierung eine wiederholte Metastasektomie zu, drei dieser Patienten (42,9%) verstarben. Das mediane Überleben betrug 30 Monate (95% KI 6,5- 53,4) bei Inoperabilität. Im Falle einer resezierten Metastasierung belief sich das mediane Überleben auf 129 Monate, das Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden. Im Log- Rank- Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,010$).

Die 1-, 3-, 5- und 10- Jahres- Überlebensraten beliefen sich bei Inoperabilität auf 81%, 46%, 28% und 9% und nach Resektion der erneuten Metastasen auf 100%, 86%, 71% und 51%.

Abb.3.13.: **Überleben bei pulmonalem Rezidiv**



3.15.15. Überleben bei extrathorakaler Metastasierung im Verlauf

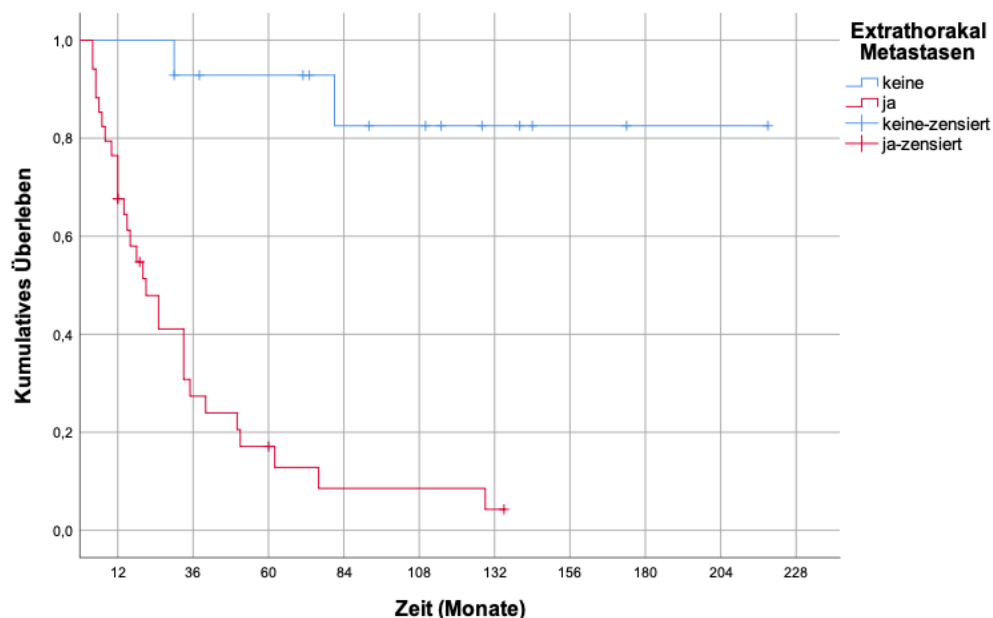
34 Patienten zeigten im Nachsorgezeitraum eine extrathorakale Metastasierung, hiervon verstarben 29 Patienten (85,3%).

Bei 14 Patienten unterblieb diese Metastasierung, in diesem Kollektiv wurden einzig zwei Sterbefälle beobachtet (14,3%). Ein medianes Überleben konnte nicht ermittelt werden. Im Falle einer extrathorakalen Metastasierung im Verlauf betrug das mediane Überleben 21 Monate (95% KI 11,7-30,2). Der Zusammenhang war signifikant ($p=0,000$).

Die 1-,3-,5- und 10 Jahres- Überlebensraten betrugen im Falle einer extrathorakalen Metastasierung 76%, 28%, 17% und 9%. Kam es zu keiner extrathorakalen

Metastasierung so betrug die 1 Jahres- Überlebensrate 100%, die 3- und 5- Jahres – Überlebensrate 93%, sowie die 10 Jahres- Überlebensrate 83%.

Abb.3.14.: Überleben bei extrathorakaler Metastasierung im Verlauf



Tab. 3.20.: Ergebnisse der Überlebensanalysen

	n	5 JÜR [%]	Median	95% KI	p-Wert
Gesamtüberleben	48	40	33	20,8- 45,2	-
Tumortyp					
- Karzinom	38	43	35	17,4- 52,6	0,640
- Sarkom	7	29	25	12,2- 37,8	
- Melanom	3	33	5	3,4- 6,6	
Grunderkrankung					
- Kolorektales Karzinom	16	43	50	22,9-77	0,149
- Nierenzellkarzinom	10	30	15	1-28,9	
KFI (ED-> Manschette)					
- < 36 Monate	28	33	21	1 - 65	0,347
- > 36 Monate	20	33	35	25,7-40,3	
Geschlecht					
- Weiblich	15	44	33	10,2- 55,8	0,450
- Männlich	33	38	35	22,5-47,5	
ECOG Status					
- ECOG 0 + I	41	45	40	17,7 - 62,3	0,020
- ECOG ≥ II	7	14	12	0 - 27,4	
Alter					
- < 55 Jahre	18	34	30	15,6-44,4	0,993
- ≥ 55 Jahre	30	48	40	15,1-64,8	
EBM					
- Ja	38	40	33	21,8-44,2	0,769

- Nein	10	42	51	4,5- 97,4	
Typ der EBM					
- Typ II	26	34	33	27,3-38,7	0,656
- Typ III	12	50	25	0 – 94,6	
Metastasierung					
- Synchron	11	38	50	0,9-99,1	0,612
- Metachron	37	41	33	21,8-44,1	
Lymphknotenstatus					
- N –	15	39	33	13-53	0,727
- N +	33	40	30	4,9-55	
Lymphknotenstadium					
- N -	15	39	33	13-53	0,917
- Hilär/ Pulmonal	14	49	21	0-93	
- Mediastinal	19	34	35	14,7-55,3	
Anzahl Metastasen					
- solitär	21	55	62	3,8-120,3	0,433
- multiple	27	27	33	24-42	
Anzahl Metastasen					
- solitär LK-	6	67	76	0-215,2	0,726
- mult. LK-	9	17	33	3,1-39,1	
- sing. LK +	15	57	62	0-150,3	
- mul. LK +	18	28	21	0-46,0	
Größte Metastase (n=47)					
- < 4cm	21	44	40	5,6-74,3	0,521
- ≥ 4cm	26	35	33	20,7-45,2	
Kleinste Metastase (n=47)					
- < 1cm	8	25	16	0-35,4	0,305
- ≥ 1cm	39	42	40	13,4-66,6	
Met. erhaltenes Parenchym					
- Ja	17	30	33	7-59	0,464
- Nein	31	46	35	0-74	
Radikalität					
- R 0/R1	42	45	50	17,8-82,2	0,034
- R 2	5	0	16	7,4-24,6	
Extrathorakal Metastasen					
- Nein	14	93	-		0,000
- Ja	34	17	21	11,8-30,2	
Erneute Metastasen (pul)					
- Nein	17	57	62	0	0,020
- Ja	23	43	50	28,3-71,6	
- Unbekannt	3	0	15	0-31	
Re Metastasektomie (pul)					
- Nein	16	28	30	6,6-53,4	0,010
- Ja	7	71	129	-	
Indikation					
- Kurativ	41	39	35	5,5-64,46	0,000
- Potentiell kurativ	6	36	33	28,3-37,6	
- Palliativ	1	-	4	-	
5 a ÜR: 5- Jahres- Überlebensrate; Median in Monaten; p Wert: Log- Rank- Test;					

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es ein chirurgisch behandeltes Patientenkollektiv mit endobronchialer Metastasierung (EBM) darzustellen. 38 von 48 Patienten (79,2%), zeigten eine EBM. Kolorektale Karzinome und Nierenzellkarzinome waren die Haupttumorentitäten. Die EBM war bei 26 Patienten (68,4%) durch einbrechende Parenchymmetastasen bedingt. Der Anteil der Patienten mit zusätzlichen extrabronchialen Metastasen war hoch.

Manschettenresektionen in der Metastasen Chirurgie waren mit niedriger Morbidität (34,7%) und ohne Mortalität durchführbar. Die R0 Resektionsquote betrug 93,9%. Die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen, besonders mediastinal (39,6%) war hoch. Auch bei bilateraler Metastasierung (n=16) gelang bei 68,2% der Fälle (n=11) durch sequentielle Resektion eine komplette Metastasektomie.

Im Nachsorgezeitraum (31,5 Monate) wurde kein endobronchiales Rezidiv beobachtet. Bei 53,5% der Patienten kam es zur erneuten pulmonalen Metastasierung, bei 70,8% zu einer extrathorakalen Metastasierung.

Die vorliegende Arbeit konnte ein medianes Überleben von 33 Monaten (95% KI 20,8-45,2) bzw. 5- und 10- Jahres-Überlebensraten von 40% und 31% ermitteln. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Metastasen, dem krankheitsfreien Intervall oder der Existenz von Lymphknotenmetastasen auf das Überleben. Ein Langzeitüberleben war hingegen nur nach kompletter Metastasektomie möglich.

4.1. Diskussion der Methode

Die vorliegende Arbeit analysierte retrospektiv individualisierte Behandlungen bei Patienten mit endobronchialen oder zentralen Metastasen. Ein Überlebensvorteil und eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Operation erscheint wahrscheinlich, der Nachweis ist methodisch bedingt, nur eingeschränkt möglich da eine nicht operierte Kontrollgruppe fehlt.

4.1.1. Patientenanzahl und Studiendauer

Über einen Zeitraum von 17 Jahren wurden 48 Patienten bzw. 38 Patienten mit EBM (79,2%) analysiert. Die jährliche Rekrutierungsquote betrug somit 2,2 Fälle bei EBM bzw. 2,8 Fälle für alle Patienten.

Die in Autopsiestudien ermittelte Häufigkeit einer EBM betrug 2% (Braman & Whitcomb 1975). Die EBM limitiert die Lebenserwartung gewöhnlich relevant (Heitmiller et al. 1993). Es ist somit davon auszugehen, dass die per Autopsie ermittelte Inzidenz höher ist als die im klinischen Alltag beobachtete. Bei bis zu 87% der Patienten bestehen neben

der EBM extrathorakale Metastasen (Akoglu et al. 2005, Heitmiller et al. 1993, Kiryu et al. 2001, Salud et al. 1996).

Die niedrige Inzidenz der EBM bei hoher Prävalenz extrathorakaler Metastasen bedingte einen geringen Anteil chirurgisch behandelbarer Patienten. Ein Vergleich mit chirurgischen Studien zur Therapie der EBM bestätigt niedrige Fallzahlen über Zeiträume von über 10 Jahren. Der Anteil an Manschettenresektionen beträgt 0% bzw. 52% bei EBM (Shepard 1982, Vogt- Moykopf et al. 1988).

Die vorliegende Arbeit selektierte stark durch ihre spezielle Resektionstechnik. Das Krankheitsbild der EBM ist selten. In Kenntnis dessen bestand in der vorliegenden Arbeit eine hohe Fallzahl.

Der Einschluss von Patienten mit EBM, die über Segmentresektion oder Lobektomie behandelt worden waren, hätte die Rekrutierung eines größeren Patientenkollektivs zur Bewertung der operativen Therapie der EBM innerhalb einer kürzeren Zeit ermöglicht. Zusätzlich wäre eine Kontrollgruppe zur Gruppe der Manschettenresektionen entstanden.

4.1.2. Studiendesign

Als Vorteil dieser monozentrischen Studie besteht eine durchgängige Konstanz im präoperativen Staging, der operativen Technik sowie der postoperativen Nachbetreuung des Patienten.

Die Indikationsstellung zur Operation ist über den Studienzeitraum jedoch durch Fortschritte der konservativen Therapie fortgeschrittener Tumore beeinflusst.

Innerhalb des Studiendesigns waren daher wiederholte interdisziplinäre Diskussionen (Tumorboard) integraler Bestandteil der Indikationsstellung um sicherzustellen, dass die Operation das beste Behandlungsverfahren zur Behandlung der Metastasen darstellte. Die Operation erfolgte daher stets unter Beachtung des aktuellsten wissenschaftlichen Kenntnisstandes.

Auf Grund der Entwicklungen der Immun- bzw. Target- Therapien ist dennoch denkbar, dass ein Teil der Patienten, die zu Beginn der Studie primär operiert wurden, nach heutigem Kenntnisstand einer palliativen Immun- oder Target- Therapie zugeführt worden wären bzw. die Operation unter Einschluss der genannten Verfahren erfolgt wäre.

Die vorliegende Arbeit kann nicht aufzeigen, wie viele der Behandelten bei diffuser Metastasierung im Krankheitsverlauf mit Immun- oder Target Therapie behandelt worden sind. Überlebensvergleiche mit Arbeiten, die vor dem Jahr 2000 erfolgten, sind daher nur eingeschränkt möglich.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Besonderheiten des untersuchten Kollektivs bei EBM

4.2.1.1. Behandelte Tumorentitäten

Als Tumore, bei denen am häufigsten endobronchiale Metastasen beschrieben werden, gelten in abnehmender Reihenfolge das Mammakarzinom, das kolorektale Karzinom sowie das Nierenzellkarzinom (Akoglu et al. 2015, Baumgartner & Mark 1980, Heitmiller et al. 1993, Katsimbri et al. 2000, Kim JH et al. 2013, Marchioni et al. 2014, Shepard 1982).

Die Fähigkeit zur pulmonalen Metastasierung ist von organselektionierenden Membranrezeptoren auf den Tumorzellen und andererseits von tumorselektionierenden Membranrezeptoren auf Endothelzellen der Lunge abhängig (Organspezifität) (Zetter 1990). Ob spezifische Membranrezeptoren einzelner Tumorentitäten die Ausbildung einer endobronchialen Metastasierung begünstigen ist nicht untersucht (Kim JH et al. 2013).

Neben der direkten hämatogenen Metastasierung in die Mukosa des Bronchus (Typ I) wird das sekundäre Einbrechen von Lymphknoten- (Typ III) oder Parenchymmetastasen in den Bronchus für die Ausbildung endobronchialer Metastasen verantwortlich gemacht. (Kiryu Typ II und IV) (Kiryu et al. 2001).

Besonders beim Mammakarzinom (bis 60%), beim Nierenzellkarzinom (bis 47%) und beim kolorektalen Karzinom (bis 35%) zeigen sich Metastasen hilärer bzw. mediastinaler Lymphknoten im Krankheitsverlauf (Abrams et al. 1950, Pfannschmidt et al. 2006, Schirren et al. 1998).

Neben der relativen Häufigkeit einer Tumorerkrankung hat somit die Fähigkeit zur lymphogenen Metastasierung peribronchial bzw. mediastinal Einfluss auf die Häufigkeit endobronchialer Metastasen (Sørensen 2004).

Der Anteil von kolorektalen Karzinomen und Nierenzellkarzinomen an allen Lungenmetastasenresektionen beträgt aktuell bis 66%. Trotz der Häufigkeit des Mammakarzinoms erfolgen Lungenmetastasenresektionen nur in Einzelfällen (4,6%) (van Dorp et al. 2020). Die S3 Leitlinie Mammakarzinom sieht in der Resektion von solitären Lungenmetastasen eine kurative Behandlungsoption, fordert jedoch die sorgfältige Einhaltung der Definition der Oligometastasierung (Leitlinienprogramm Onkologie).

In der hier vorliegenden Studie fand sich bei 38 Patienten (79,2%) der 48 operierten Patienten eine endobronchiale Metastasierung. Kolorektale Karzinome (n=12, 32%) sowie Nierenzellkarzinome (n=10, 26%) waren am häufigsten vertreten. Bei den weiteren 16 Patienten fanden sich zehn verschiedene Tumorentitäten. Keine Manschettenresektion erfolgte auf Grund einer endobronchialen Metastasierung durch ein Mammakarzinom.

Die Häufigkeitsverteilung der Tumorerkrankungen mit endobronchialer Metastasierung der vorliegenden Studie spiegelt, beim kolorektalen Karzinom und beim Nierenzellkarzinom, die erwarteten Häufungen wieder. Das Fehlen von endobronchialen Metastasen von Mammakarzinomen ist wahrscheinlich einem Selektionsbias eines rein chirurgischen Kollektivs geschuldet. Ein Vergleich mit den einzigen beiden chirurgischen Studien erhärtet den Verdacht. Auch hier beträgt der Anteil von operierten Patienten mit Metastasen kolorektaler Karzinome und Nierenzellkarzinomen bis 56%. Nur insgesamt 2 von 54 operierten Patienten (3,7%) hatten Mammakarzinommetastasen (Schulz et al. 1988, Shepard 1982).

Die Wahrscheinlichkeit einer endobronchialen Oligometastasierung eines Mammakarzinoms ist vermutlich in Kenntnis des Metastasierungsverhaltens des Mammakarzinoms eine Rarität.

Das Mammakarzinom gehört zu den chemosensiblen Tumoren. Kombinationstherapien, unter Einschluss antihormoneller und zielgerichteter Therapien, führen beim Mammakarzinom häufig zu einer exzellenten Kontrolle der tumorbedingten Beschwerden sowie zu einer Verlängerung des Lebens bei akzeptabler Lebensqualität (Lück 2010).

Das endobronchial metastasierte Mammakarzinom ist somit wahrscheinlich nur äußerst selten ein chirurgisches Krankheitsbild.

4.2.1.2. Verteilung der endobronchialen Metastasierung

Bei 63,2% der Patienten (n=24) zeigte die Bronchoskopie eine endobronchiale Metastasierung im linken Bronchialsystem. Der linke Oberlappen (n=15) war mit einem Anteil von 39,5% am häufigsten betroffen.

Heitmiller et al., Salud et al., Kiryu et al., Akoglu et al. sowie Kim JH et al. zeigen mit Anteilen von 54% - 72% zur rechten Seite verschobene Verteilungsmuster (Akoglu et al. 2005, Heitmiller et al. 1993, Kim JH et al. 2013, Salud et al. 1996, Kiryu et al. 2001). Erklärungsansätze für das zur rechten Seite verschobene Verteilungsmuster sind nicht bekannt (Kim JH et al. 2013).

Die in der vorliegenden Arbeit zur linken Seite verschobene Häufung wird insgesamt als zufälliges Ereignis betrachtet.

Innerhalb des Studienkollektivs bestand bei keinem der 38 Patienten eine multifokale Manifestation der endobronchialen Metastasierung. Das Fehlen ist am ehesten dem Selektionsbias einer chirurgischen Arbeit geschuldet. In vorwiegend konservativ behandelten Kollektiven finden sich multifokale Manifestationen bei 4%-40% (Akoglu et al. 2005, Kim JH et al. 2013, Dursun et al. 2005)

4.2.1.3. Entstehungsmuster der endobronchialen Metastasierung

Kiryu et al. beschreiben (2001) vier unterschiedliche Entstehungsmechanismen der endobronchialen Metastasierung. Sie stellen klar, dass die Unterscheidung einer Typ II Metastase von einer Typ IV Metastase schwierig sein kann. Die Autoren empfehlen die Unterscheidung auf Grundlage einer submukosalen Infiltration, die für eine Typ II Metastase spreche. Die Typ II Metastase wird bei einem von 16 Patienten (6,25%) beobachtet, direkte Schleimhautmetastasen hingegen bei 31,25%. Die Autoren vermuten, dass der Entstehungsmechanismus der Metastasen prognoserelevant sei (Kiryu et al 2001).

Akoglu et al. bestätigen die Schwierigkeit der Unterscheidung. In ihrem Kollektiv besteht eine Häufung der Typ II Metastase (56,5%). Es gelang den Autoren nicht zwischen den Typen II und IV zu unterscheiden. Alle endobronchialen Metastasen, die auf einer Parenchymmetastase basierten wurden als Typ II klassifiziert. Direkte Schleimhautmetastasen machten einen Anteil von 17,3% aus (Akoglu et al. 2005).

Trotz Möglichkeit der Bewertung am Lobektomiepräparat war in der vorliegenden Arbeit die Unterscheidung der Typen II und IV nicht sicher möglich, so dass alle Parenchymmetastasen als Typ II klassifiziert wurden und einen Anteil von 68,4% ausmachten. Direkte Schleimhautmetastasen (Typ I) wurden in keinem Fall beobachtet. Der Entstehungsmechanismus hatte in dieser Arbeit keinen Einfluss auf das Überleben ($p=0,656$).

4.2.2. Gemeinsamkeiten des Kollektivs mit publizierten Arbeiten

4.2.2.1. Häufigkeit extrabronchialer Metastasen

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer endobronchialen Metastasierung liegt die Prävalenz einer extrabronchialen Metastasierung in vorrangig konservativ behandelten Kollektiven zwischen 53% und 87%. Diese findet sich vor allem im Lungenparenchym oder im Mediastinum (Akoglu et al. 2005, Heitmiller et al. 1993, Kiryu et al. 2001, Salud

et al. 1996). Häufig bestehen begleitend symptomatische ossäre (bis 33%) oder zerebrale Metastasen (bis 30%) (Heitmiller et al. 1993).

In den Arbeiten von Akoglu et al. (2005), Heitmiller et al. (1993) und Salud et al. (1996) wird eine isolierte bronchiale Metastasierung nur bei drei Patienten gesehen, eine chirurgische Therapie erfolgt nur bei einem von 70 Patienten (1,4%).

Im Kollektiv, der in dieser Arbeit untersuchten Patienten, besteht eine solitäre Metastasierung nur bei sechs Patienten (15,8%). 32 Patienten (84,2%) haben entweder multiple Lungenmetastasen (n=24, 63,1%), Lymphknotenmetastasen (n=23, 60,5%) bzw. eine Kombination aus Lymphknoten- oder Lungenmetastasen. Bei fünf Patienten besteht eine extrathorakale Metastasierung (13,1%). Das für eine chirurgische Studie zu erwartende Selektionsbias, mit einem höheren Anteil bzw. ausschließlich bestehenden isolierten Metastasen, fand sich nicht.

Es ist insgesamt von einer multifaktoriellen Genese des hohen Anteils multipel metastasierter Patienten auszugehen. Patienten mit bilateralem Befall (n=15, 39,5%) sowie Patienten mit CT morphologisch erwartetem mediastinalem Lymphknotenbefall (n=12, 25%) wurden operiert. Ebenso war die Behandlung von Patienten mit einer solitären zusätzlichen extrathorakalen Metastase möglich.

Durch die systematische Dissektion mediastinaler Lymphknoten kommt es in einem relevanten Teil der Fälle zum mediastinalen Upstaging (Seebacher et al. 2015). In der vorliegenden Arbeit geschieht dies bei sieben Patienten (14,6%).

Die bimanuelle Palpation, im Rahmen einer Metastasenresektion, detektiert zusätzliche präoperativ nicht erwartete Lungenmetastasen (Cerfolio et al 2009). Ob im Rahmen der Studie zusätzliche Metastasen im Rahmen der bimanuellen Palpation detektiert wurden, kann nicht angegeben werden, erscheint jedoch wahrscheinlich.

Der Anteil von Patienten, mit extrabronchialer bzw. multipler Metastasierung, begründet sich somit aus dem Studiendesign sowie dem operativen Staging.

4.2.2.2. Krankheitsfreies Intervall

Ein langes Intervall zwischen Diagnose des extrapulmonalen Primärtumors und der endobronchialen Metastasierung ist typisch (Marchioni et al. 2014, Sørensen 2004). Sørensen ermittelt in einem Review mit 204 Patienten ein medianes Intervall von 50 Monaten (0-300 Monate).

In der vorliegenden Arbeit kam es, im Median beim kolorektalen Karzinom nach 38 Monaten (12-99) sowie beim Nierenzellkarzinom nach 37 Monaten (0- 292 Monaten), zur Ausbildung der endobronchialen Metastasierung. Mit einer Abweichung von drei Monaten für das Nierenzellkarzinom (34 Monate (0-114 Monate)) sowie acht Monaten

für das kolorektale Karzinom (43 Monate (0-112Monate)), entsprachen die medianen Intervalle denen der größten Sammelpublikation. Das längste Intervall zeigte sich beim Nierenzellkarzinom mit 292 Monaten.

4.3. Manschettenresektionen in der Metastasen Chirurgie

4.3.1. Resektionsformen

Bei 48 Patienten kamen 49 Manschettenresektionen zur Anwendung. Die vorliegende Arbeit kann zeigen, dass mit Ausnahme der oberen Bilobektomie mit Haupt- und Bronchus intermedius Resektion, sowie der Mittellappenmanschettenresektion alle gängigen Formen der Manschettenresektionen auch in der Lungenmetastasen Chirurgie Anwendung fanden.

In Kollektiven mit mehr als 150 eingeschlossenen Patienten betrug die Häufigkeit der oberen Bilobektomie mit Bronchusmanschette bzw. der Mittellappenmanschettenresektion im Rahmen der Lungenkarzinom Chirurgie 2,9% - 5,9% bzw. 0,4% - 4,1% (Fadel et al. 2002, Yildizeli et al. 2007, Schirren J et al. 2011). Das Fehlen innerhalb des Kollektivs ist somit vermutlich der Seltenheit der beiden Eingriffe und der untersuchten Fallzahl geschuldet.

Mehr als die Hälfte aller Lungenkarzinome ist im Oberlappen lokalisiert (rechts 36%, links 34%) (Byers et al. 1984). Neben der relativen Häufigkeit der Oberlappentumoren bedingt die Topographie der Hili und speziell, die dort bestehende Nähe großer bronchialer und vaskulärer Strukturen, dass häufiger als bei zentralen Tumoren des Unter- oder Mittellappens, Manschettenresektionen notwendig werden (Schirren J et al. 2013). Der Anteil der Manschettenresektionen unter Beteiligung des Oberlappens bei der Behandlung von Lungenkarzinomen beträgt so zwischen 57% - 79,3% (Fadel et al. 2002, Gonzalez et al. 2013a, Schirren J et al. 2011).

Die beim Lungenkarzinom beobachtete Häufung bestätigt sich mit einem Anteil von 65,4% bei Manschettenresektionen in der Metastasen Chirurgie. Die anatomischen Voraussetzungen, die die Häufigkeitsverteilung der Manschettenresektionen beim Lungenkarzinom beeinflussen, sind vermutlich auf Manschettenresektionen in der Metastasen Chirurgie übertragbar.

4.3.2. Radikalität

Es existieren keine Untersuchungen, die die Radikalität der Manschettenresektion innerhalb der Metastasen Chirurgie untersuchen. Das klinische, radiologische und endoskopische Erscheinungsbild zentraler Lungenmetastasen extrapulmonaler Malignome entspricht dem zentraler Lungenkarzinome (Lee et al. 2013). Zur Bewertung

der Radikalität werden daher Untersuchungen aus der Lungenkarzinomchirurgie herangezogen.

Als Faktoren, die eine inkomplette Resektion beim Lungenkarzinom begünstigen, gelten Resektionen bei Tumoren mit einem maximalen Tumordurchmesser von mehr als 3 cm im Vergleich zu kleineren Tumoren ($p < 0,001$, OR 1,65). Mit zunehmenden Tumordurchmesser ($> 5\text{cm}$) steigt das Risiko. Ein Lymphknotenbefall erhöht das Risiko einer inkompletten Resektion, besonders im Falle eines mediastinalen Befalles im Vergleich zum hilären Befall OR 3,43 (95% KI 3,18-3,7) vs. OR 2,65 (95% KI 2,47-2,83). Mit einer OR von 13,62 (95% KI 11,23- 16,52) besteht bei T4 Tumoren im Vergleich zum T1 Tumor (bis max. 3 cm Durchmesser) das höchste Risiko einer inkompletten Resektion (Osarogiagbon et al. 2016).

Die vorliegende Arbeit konnte eine R0 Resektionsquote von 93,9% am Lobektomiepräparat aufzeigen. Bei 18 Patienten (36,7%) wurden zusätzliche Lungenmetastasen aus dem erhaltenen Lungenparenchym reseziert. R1 Resektionen fanden sich an Bronchus ($n=2$, 4,1%) sowie am Vorhof ($n=1$, 2,0%).

Im Mittel betrug der maximale Metastasendurchmesser 4,7cm ($\pm 2,0047$). 33 Patienten (68,7%) zeigten einen Lymphknotenbefall, davon 19 (39,6%) mediastinal. Infiltrationen zentraler Strukturen („T4 Tumore“) (Bifurkation, Wirbelsäule, V. cava superior, Vorhof) bestanden bei acht Patienten (12,5%).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten mindestens ein Risikofaktor für eine inkomplette Resektion bestand und trotzdem eine R0 Resektionsquote von 93,9% erreicht wurde.

Multizentrisch ermittelt Pagés et al. (2017) bei 941 Manschettenresektionen beim Lungenkarzinom eine R0 Resektionsquote von 84,7%. Monozentrische Arbeiten zeigen bei 169, 170 bzw. 217 Manschettenresektionen beim Lungenkarzinom höhere R0 Resektionsquoten von 95%, 97,1% bzw. 95,1% (Fadel et al. 2002, Schirren J et al. 2011, Yildizeli et al. 2007).

Grundsätzlich besteht ein Volumen- Outcome- Zusammenhang bei der Rate von R0 Resektionen beim Lungenkarzinom (Osarogiagbon et al. 2016).

Es ist zu vermuten, dass die hohe R0 Resektionsquote in der vorliegenden Arbeit von der Spezialisierung des durchführenden Zentrums abhing und die hohe R0 Resektionsquote nicht uneingeschränkt auf Zentren mit niedrigerem Volumen übertragen werden können.

4.3.3. Morbidität und Mortalität

Resektionen von Lungenmetastasen werden generell als Eingriffe mit niedrigem perioperativem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko betrachtet. Erkenntnisse aus der chirurgischen Therapie des Lungenkarzinoms sind auf die Metastasenchirurgie übertragbar (Rodríguez- Fuster et al. 2014).

Als Risikofaktoren sind das Alter des Patienten und kardiale, pulmonale sowie vaskuläre Begleiterkrankungen zu nennen (Falcoz et al. 2007).

Mit einem Anteil von 69 - 90% werden Lungenmetastasen über Resektionsformen mit niedriger Komplikationswahrscheinlichkeit (Keilresektion, Segmentresektion) entfernt. (van Dorp et al. 2020, Vogt Moykopf et al. 1994, Rodríguez- Fuster et al. 2014) Dies gilt es bei der Bewertung von Studien zur Morbidität und Mortalität in der Metastasenchirurgie zu bedenken.

Für das kolorektale Karzinom kann prospektiv bei 1050 Resektionen und einem Anteil von 90% von Keil- und Segmentresektionen eine Morbidität von 15,6% und eine Mortalität von 0,4% ermittelt werden. Die Parenchymfistel stellt, mit einem Anteil von 21,6% an allen Komplikationen, die am häufigsten beobachtete Komplikation dar. Als unabhängiger Risikofaktor kann multivariat die Lobektomie oder ein höheres Resektionsverfahren im Vergleich zur sublobären (Keil- bzw. Segmentresektion) identifiziert werden (OR 1,9 (95% KI 1,04-3,3, $p=0,03$)) (Rodríguez-Fuster et al. 2014).

Dem größeren Resektionsausmaß entsprechend finden sich bei erweiterten Metastasenresektionen höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten. Diese betragen 26% - 38% bzw. 0%- 5% (Casiraghi et al. 2015, Putnam et al. 1993, Tanju et al. 2010). Der jeweilige Anteil von Pneumonektomien beeinflusst die angegebenen Komplikationsraten. Studien, die ausschließlich die Pneumonektomie in der Metastasenchirurgie betrachten, zeigen Mortalitätsraten von 4,4% - 5,5% (Koong et al. 1999, Matsutani et al. 2017, Spaggiari et al. 1998).

Analysen zur Morbidität und Mortalität der Manschettenresektion in der Metastasenchirurgie existieren nicht, so dass Ergebnisse aus der Chirurgie des Lungenkarzinoms herangezogen werden müssen.

Manschettenresektionen sind etablierte operative Verfahren. Die allgemeinen Komplikationen der Manschettenresektion entsprechen denen einer Lobektomie (Graeter 2013). Manschettenresektionen haben postoperative Mortalitäts- und Morbiditätsraten von 1,5 – 5,5% bzw. 12% - 50,5%. Als gefürchtetste Komplikation gilt die Ausbildung einer bronchopleuralen bzw. bronchovaskulären Fistel, deren Inzidenz zwischen 1,2% -

3% bzw. mit 1 % angegeben wird (Fadel et al. 2002, Gonzalez et al. 2013a, Schirren J et al. 2011, Tedder et al. 1992, Yamamoto et al. 2008).

Die Häufigkeit der Anastomoseninsuffizienz beträgt 0 - 8,1% (Fadel et al. 2002, Gonzalez et al. 2013, Schirren J et al. 2011, Tedder et al. 1992, Terzi et al. 2002, Yildizeli et al. 2007, Yamamoto et al. 2008).

Die Mortalitätsrate der vorliegenden Arbeit beträgt 0%, die Morbiditätsrate 34,7%. Es überwiegen Minor - Komplikationen. Es zeigt sich eine höhere Morbidität als für Metastasenresektion typisch, es bestätigt sich der Zusammenhang des Resektionsausmaßes mit der Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Komplikation.

Alle bronchialen Komplikationen erforderten nur die vorübergehende antibiotische Therapie. In keinem Fall kam es zur Ausbildung einer bronchopleuralen Fistel, eine Anastomoseninsuffizienz heilte sekundär. Die niedrige Rate der bronchialen Komplikationen ist zusätzlich im Kontext des hohen Anteils von Lymphknotenmetastasen zu betrachten. Es ist darauf hinzuweisen, dass keine der 49 Anastomosen durch eine autologe Gewebeplastik gedeckt wurde.

Die Anwendung einer deskriptiven Klassifikation des Ausmaßes der verzögerten Anastomosenheilung hätte eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien ermöglicht (Ludwig & Stoelben 2012).

An 48 Patienten konnte gezeigt werden, dass Manschettenresektionen in der Metastasenchirurgie sicher anwendbar sind und dass, im Vergleich zur Manschettenresektion beim Lungenkarzinom, keine erhöhte Morbidität oder Mortalität vorliegt.

4.3.4. Bilaterale Lobektomien bzw. Manschettenlobektomien

Bilaterale Lobektomien zur Behandlung von synchronen, eigenständigen Lungenkarzinomen sind Raritäten und machen einen Anteil von unter 1% aller Lungenkarzinomresektionen aus. Vor allem im Rahmen der zweiten Lobektomie ist mit Komplikationen zu rechnen (De Leyn et al. 2008). Shiono et al. (2015) beschreiben fünf bilaterale Lobektomien bei insgesamt 683 Lobektomien im Rahmen von Metastasenresektionen. Yildizeli et al. (2007) berichten über fünf Manschettenresektionen nach kontralateraler Lobektomie bei insgesamt 218 Manschettenresektionen (2,2%), gesonderte Angaben hinsichtlich der Morbidität des Eingriffs oder der Langzeitverläufe fehlen.

Obwohl sie bei sorgfältiger Patientenselektion empfohlen werden, werden erhöhte Mortalitätsraten berichtet. (Hattori et al. 2015).

Es existieren einzelne Fallberichte über sequentielle beidseitige Manschetten-

resektionen. Diese beschreiben Resektionen für metachron auftretende Lungenkarzinome sowie synchron auftretende Karzinoide. Bei guter Patientenselektion konnten die Eingriffe sicher erfolgen (Karaindros et al. 2016, Suito et al. 2002, Watanabe et al. 1986, Yuncu et al. 2007).

Die vorliegende Arbeit beinhaltet zwei Fälle von Kombinationen von Lobektomien mit Manschettenlobektomien bzw. eine beidseitige Manschettenlobektomie. Dies entsprach einem Anteil von 6,3%. Es fand sich somit innerhalb des kleinen Patientenkollektivs eine erhöhte Anzahl bilateraler Lobektomien.

Ursächlich war am ehesten ein Zentrumseffekt zu vermuten. Die beobachteten Überlebensraten betrugen 7, 21 bzw. 51 Monate und rechtfertigten das operative Vorgehen bei strengster Indikationsstellung.

Yuncu et al. diskutieren den Zeitpunkt der zweiten Operation im Falle einer beidseitigen Manschettenresektion und empfehlen die Resektionen im Intervall von zwei bis drei Monaten (Yuncu et al. 2007).

Eine pauschale Angabe eines Zeitintervalls wird als nicht sinnvoll erachtet. Der endoskopische Befund der Anastomose, das Perfusionsverhältnis nach der ersten Operation sowie die Belastbarkeit des Patienten bestimmen den Zeitpunkt der Operation.

4.3.5. Vorgehen bei bilateralem Befall

Im IRLM beträgt der Anteil bilateraler Metastasektomien 38% (Pastorino et al. 1997). Es besteht die Möglichkeit zur sequentiellen oder simultanen Resektion (Downey & Bains 2016).

Simultane beidseitige Metastasektomien können in der offenen Chirurgie grundsätzlich über mediane Sternotomie bzw. „transversale Sternotomie mit bilateralen anterolateralen Thorakotomien“ (Clamshell Thorakotomie) erfolgen. Manschettenresektionen sind über beide Zugangswege auch in der Metastasen Chirurgie beschrieben. (Vogt-Moykopf & Meyer 1986).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei bilateralen Metastasen in allen Fällen ein sequentielles Vorgehen gewählt. Bei 11 der 16 Patienten (68,8%) gelang so eine komplette Metastasektomie. Der Anteil anatomischer Resektionen bei der kontralateralen Metastasektomie betrug 36,2%. Im Mittel wurden 4,5 ($\pm 3,689$) Metastasen reseziert.

Es ist zu vermuten, dass ein simultanes Vorgehen die Rate kompletter Metastasektomien erhöht hätte, gleichzeitig aber mit einer Erhöhung pulmonaler Komplikationen verbunden gewesen wäre. Ob die simultane Resektion zu einer

Verbesserung des Überlebens der inkomplett behandelten Patienten geführt hätte, bleibt unklar.

Die Manschettenresektion behandelt eine akut gefährdende bzw. komplikative Metastase. Die Resektion der kontralateralen Metastasen stellt eine zusätzliche Maßnahme innerhalb eines kurativ intendierten Behandlungsplanes dar. Diese setzt einen stabilen Krankheitsverlauf voraus. Das aus der Behandlungspause resultierende Beobachtungsintervall reduziert das Risiko einer lokalen Übertherapie.

4.4. Vergleich des Überlebens nach Manschettenresektion

4.4.1. Überleben in Abhängigkeit des Tumortyps

Die vorliegende Arbeit zeigte 1-, 3-, 5- und 10- Jahres- Überlebensraten für alle Tumorentitäten von 83%, 48%, 40% und 31%. Das mediane Überleben belief sich auf 33 Monate (95% KI 20,8-45,2 Monate).

Das IRLM berichtet bei 5206 Behandelten 5- und 10 Jahres- Überlebensraten von 36% bzw. 26%, das mediane Überleben beträgt 36 Monate und sieht einen Einfluss des jeweiligen Tumortyps auf das Überleben des Patienten (Pastorino et al. 1997). Vogt-Moykopf et al. (1994) zeigen an 729 Patienten 3- und 5- Jahres- Überlebensraten von 43% und 33%, bei einem medianen Überleben von 28,07 Monaten.

Bei eingeschränkter Vergleichbarkeit zeigte diese monozentrische Arbeit vergleichbare Überlebensraten bei Manschettenresektionen in der Metastasenchirurgie mit großen Kollektiven. Ein Einfluss des Tumortyps gelang fallzahlbedingt nicht ($p=0,640$).

4.4.2. Überleben bei Nierenzell- und kolorektalen Karzinomen

Der Anteil der Patienten mit endobronchialer Metastasierung beim Nierenzellkarzinom betrug in der vorliegenden Arbeit 100%. 80% der Patienten waren nodal positiv, bei 50% der Patienten wurden mehr als 2 Metastasen reseziert. Das krankheitsfreie Intervall war bei 50% der Patienten < 36 Monate. Bei 3 von 10 Patienten unterblieb die kontralaterale Metastasektomie. Das 5- Jahres- Überleben belief sich auf 31% bzw. das mediane Überleben auf 15 Monate (95% KI 1-28,9).

Die berichteten 5- Jahres- Überlebensraten bzw. medianen Überlebensraten nach pulmonaler Metastasektomie beim Nierenzellkarzinom belaufen sich auf 37% - 62% bzw. 39 - 49 Monate. Als Prognosefaktoren gelten neben dem krankheitsfreien Intervall, der Anzahl der Metastasen, ein Befall von mediastinalen oder hilären Lymphknoten (Kudelin et al. 2013, Pfannschmidt et al. 2002, Winter et al. 2010, Renaud et al. 2014).

Der Vergleich mit anderen Studien zeigte, dass innerhalb des Kollektivs der Nierenzellkarzinome ein hoher Anteil von Patienten mit negativen Prognosefaktoren vorlag und somit zu dem verschlechterten Überleben führte. Ob eine endobronchiale Metastasierung beim Nierenzellkarzinom einen Prognosefaktor darstellt, konnte methodisch bedingt nicht geklärt werden.

Eine 2013 erschienene Metaanalyse zu Lungenmetastasenresektionen beim kolorektalen Karzinom ermittelte eine 5- Jahres- Überlebensrate von 41%. Als prognoserelevant konnte neben der Länge des krankheitsfreien Intervalls der Nodalstatus ermittelt werden (Gonzalez et al. 2013b).

Die 1-,3-, 5- und 10 Jahres- Überlebensraten beim kolorektalen Karzinom beliefen sich auf 88%, 59%, 43%, und 26%. Der Anteil nodal positiver Patienten betrug 50%, bei 50% der Patienten war das krankheitsfreie Intervall < 36 Monate. Trotz eines hohen Patientenanteils mit negativen Prognosefaktoren zeigte die Arbeit ein überdurchschnittlich gutes Überleben bei kolorektalen Karzinomen.

4.4.3. Manschettenresektionen im Vergleich zur Pneumonektomie

Der Lokalbefund der hier behandelten Metastasen ähnelte denen, die zu einer Pneumonektomie führen.

Matsutani et al. (2017) ermitteln nach Analyse des Japanischen Lungenmetastasen Registers, dass ein Lebensalter > 55 Jahren einen unabhängigen Prognosefaktor darstellt, der mit einem kürzeren Überleben nach Pneumonektomie verbunden ist. ($p=0,040$). Ein kurzes krankheitsfreies Intervall (0-12 Monate) ist prognoserelevant. In der univariaten Analyse zeigt sich eine lymphogene Metastasierung als negativer Prognosefaktor. (Matsutani et al. 2017).

Innerhalb des IRLM kann bei Pneumonektomien kein Einfluss des Lebensalters auf das Überleben beschrieben werden, wobei das mittlere Alter der untersuchten Patienten 47 Jahre (15-76 Jahre) betrug. Ein Einfluss des krankheitsfreien Intervalls zeigt sich nicht ($p=0,3$), wobei das mediane Überleben bei einem krankheitsfreien Intervall < 36 Monaten zwischen 9-12 Monaten lag. Im Falle eines krankheitsfreien Intervalls > 36 Monaten betrug das mediane Überleben 20 Monate (Koong et al. 1999).

Innerhalb der vorliegenden Arbeit überwog der Anteil der Patienten mit einem Lebensalter > 55 Jahren (62,5%). Es kann kein Einfluss des Lebensalters auf die Prognose gezeigt werden ($p=0,993$). Ein längeres krankheitsfreies Intervall beeinflusste das

Überleben des Patienten nicht ($p=0,347$). Manschettenresektionen in der Metastasen Chirurgie können mit weniger strenger Selektion als die Pneumonektomie in der Metastasen Chirurgie erfolgen und auch bei bilateralem Befall sowie bei Lymphknotenbefall.

4.4.4. Einfluss der Manschettenresektion auf das Gesamtüberleben

Vogt- Moykopf et al. (1988) beobachteten nach Lungenresektionen ($n=28$) auf Grund von EBM einen hoch signifikanten Unterschied im Überleben. Die 3- Jahres-Überlebensrate betrug 11%, die 5- Jahres- Überlebensrate 0%. Nach Standardresektionen betrug die 5- Jahres- Überlebensrate 40,3% (Vogt- Moykopf et al. 1988).

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass ein Langzeitüberleben nach Manschettenresektionen auch bei EBM möglich ist.

Die operative Technik, der hier vorliegenden Arbeit, fußt auf den Techniken von Vogt- Moykopf in der Manschettenresektion. Die hohe Rate an R0 Resektionen innerhalb dieser Arbeit sind dem von ihm entwickelten Techniken geschuldet (Vogt- Moykopf et al. 1994).

Das verbesserte Überleben der Patienten, im Vergleich zu der 1988 erschienen Arbeit, ist vermutlich in einer besseren Patientenselektion sowie in verbesserten Systemtherapien zu suchen.

Bei allen Patienten, der vorliegenden Arbeit, erfolgte ein vollständiges onkologisches Staging. In Kenntnis der Häufigkeit einer extrathorakalen Metastasierung im Verlauf ist zu überdenken dieses um ein PET CT zu erweitern. Beim Nicht- kleinzelligen Lungenkarzinom verbessert das PET die Detektion von Fernmetastasen (Pieterman et al. 2000).

4.4.5. Vergleich mit konservativ behandelten Kollektiven

Den Stellenwert der Resektion der EBM auf das Überleben herauszustellen war schwierig, da eine nicht operierte Kontrollgruppe fehlte.

Akoglu et al. beobachteten, dass kausal behandelte Patienten ein längeres Überleben zeigen als unbehandelte Patienten. Es gelingt jedoch nicht zu unterscheiden, ob das längere Überleben Therapiefolge ist, oder nur ein Selektionsbias (Akoglu et al. 2005). Katsimbri et al. (2000) begründen das Langzeitüberleben behandelter Patienten mit EBM in einer günstigen Tumorbiologie und nicht als Folge einer kausalen Tumorthherapie.

Heitmiller et al. (1993) und Kiryu et al. (2001) vermuten einen positiven Einfluss der

Operation auf das Überleben.

Der Vergleich mit vorrangig konservativ behandelten Patientenkollektiven war durch die Heterogenität der Kollektive und unterschiedliche Behandlungszeiträume nur eingeschränkt möglich.

Tab 4.1.: Überleben bei EBM

Autor	Zeitraum	n	Entitäten	OP	Median
Baumgartner et al. 1980	1974-1979	8	4	0	19 (--)
Heitmiller et al. 1993	1971-1993	23	7	0	12,5 (1-26)
Salud et al. 1996	1987-1996	32	10	1	7 (--)
Katsimbri et al. 2000	1990-1999	8	5	1	9 (1,5-42)
Kiryu et al. 2001	1990-2001	16	7	3	9 (1-66)
Akoglu et al. 2005	1992-2002	15	9	0	18 (8-84)
Kim JH et al. 2013	2001-2011	18	9	3	10 (1-39)
Vorliegende Arbeit	1999-2017	38	12	38	33 (21,8-44,2)

n= Patientenzahl; Median in Monaten (Range); - - fehlend

Treasure & Macbeth vermuten, dass Patienten nur in seltensten Fällen an den direkten Folgen einer Lungenmetastasierung versterben. Das verlängerte Überleben von Patienten nach Resektionen von Lungenmetastasen wird einem Selektionsbias zugeschrieben (Treasure & Macbeth 2016).

Das verlängerte Überleben, der in dieser Arbeit beschriebenen Patienten ist sicherlich in Teilen einem Selektionsbias geschuldet. Die Behandelten verfügten über ausreichende kardiale und pulmonale Reserven, um sich einer erweiterten Lungenresektion zu unterziehen. Die Metastasen waren so lokalisiert, dass diese komplett reseziert werden konnten.

Für endobronchiale Metastasen gelingt jedoch gewöhnlich eine Kausalitätskette zwischen Operation und Überleben herzustellen, der natürliche Krankheitsverlauf ist mittelbar tödlich.

Das Überleben, der innerhalb dieser Studie behandelten Patienten, unterschied sich teilweise um mehr als 20 Monate im Median. Ein alleiniger Effekt der Operation bei einer Systemerkrankung erschien unwahrscheinlich. Die Resektion der EBM stabilisierte eine exazerbierte Tumorerkrankung.

Der Krankheitsverlauf wurde im weiteren signifikant von der Ausbildung extrathorakaler Metastasen beeinflusst. Bestanden für die Erkrankung systemtherapeutische Behandlungsoptionen konnte die Erkrankung in einer chronischen Phase stabilisiert

werden. Die Wahrscheinlichkeit von Kuration, definiert als Vollremission ohne kausale Tumorthherapie im Verlauf, erschien bei der Betrachtung des Kollektivs unwahrscheinlich.

4.5. Prognose bei Lymphknotenbefall

Der Befall thorakaler Lymphknoten hat negativen Einfluss auf die Prognose des Patienten. Die berichteten 5- Jahres- Überlebensraten bzw. medianen Überlebensraten betragen 23% - 37% bzw. 37 - 44 Monate. (Bölükbas et al. 2014, Kudelin et al. 2013, Pfannschmidt et al. 2002, Pfannschmidt et al. 2003, Renaud et al. 2014, Yoshimoto et al. 2008)

Trotz dieser, teilweise vielversprechenden Überlebensraten, wird ein präoperativ bestätigter mediastinaler Lymphknotenbefall häufig als Kontraindikation zur Metastasenresektion angesehen (Internullo et al. 2008).

Zentrale Lymphknotenmetastasen können durch ihren Lagebezug zu Bronchien, Trachea oder Ösophagus zu Lokalkomplikationen führen und die Lebenserwartung des Patienten akut limitieren (Sponholz et al. 2019).

Das in dieser Arbeit berichtete Kollektiv hatte eine solche Komplikation. Es zeigten sich überdurchschnittlich viele Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Die Überlebensanalyse zeigte keinen Einfluss des Nodalstatus innerhalb des Kollektivs auf das Überleben ($p=0,727$). Das mediane Überleben bei Beteiligung mediastinaler Lymphknoten betrug 35 Monate (95% KI 14,7- 55,3).

Ein Ausschluss eines Patienten a priori auf Grund eines präoperativ gesicherten oder vermuteten mediastinalen Lymphknotenbefalles sollte daher nicht erfolgen.

Die hohe Inzidenz der Lymphknotenmetastasen zeigte jedoch die dringende Notwendigkeit einer systematischen Dissektion.

Die niedrige Rate bronchialer Komplikationen unterstrich die Sicherheit der systematischen Lymphknotendissektion auch innerhalb der Manschettenchirurgie bei Lungenmetastasen.

4.6. Überleben nach Risikogruppe

Shiono et al. (2015) analysieren das Überleben nach Lobektomie im Rahmen der Metastasenchirurgie ($n=683$). Es zeigt sich in der multivariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der resezierten Metastasen (1 vs. >1) ($p=0,017$) sowie der Existenz von Lymphknotenmetastasen ($p=0,002$). Sie unterteilen in Kenntnis dessen ihr Kollektiv in vier Risikogruppen. Die 5- Jahres- Überlebensraten betragen bei solitären Lungenmetastasen ohne ($n=320$) bzw. mit Lymphknotenbefall ($n=67$) 58,5%

bzw. 38,1%. Bei multiplen Metastasen ohne Lymphknotenbefall (n=171) bzw. mit Lymphknotenbefall (n=40) betragen die 5- Jahres- Überlebensraten 46,1% bzw. 29,3%. Das Überleben nach Lobektomie einer solitären Lungenmetastase ohne Lymphknotenbefall ist signifikant ($p=0,001$) länger als das Überleben innerhalb der anderen Gruppen.

Analog der Einteilung von Shiono et al. wurden die Patienten der vorliegenden Arbeit gruppiert. Es bestätigte sich auch nach Manschettenlobektomien, dass das längste Überleben bei solitären Metastasen zu erwarten war (5- Jahres- Überlebensrate: 67%). Die Bewertung war durch die geringe Fallzahl (n=6) limitiert.

Bei der Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse schien die Anzahl der Lungenmetastasen einen größeren Einfluss auf das Überleben zu haben als das Nodalstadium. Bei solitärer Metastase mit Lymphknotenbefall (n=25) betragen die 5- Jahres- Überlebensraten 57%, bei multiplen Metastasen mit (28%) und ohne Lymphknotenbefall (17%). Die Bewertung wurde vermutlich durch den Einschluss der inkomplett resezierten Patienten beeinflusst.

Unabhängig vom wahrscheinlichen Bias zeigten sich ähnliche Überlebensraten nach Manschettenlobektomie im Vergleich zur konventionellen Lobektomie.

4.7. Manschettenresektion im Vergleich zur Strahlentherapie

Zentrale Lungenmetastasen sind in der Regel symptomatisch. Die Symptomkontrolle stellt ein vorrangiges Behandlungsziel dar, wobei die langfristige Kontrolle beispielsweise nach Radiatio häufig nicht gelingt (Fleming et al. 2017).

Besonders bei multiplen Metastasen stellt die Fraktionierung der angewandten Dosen eine Schwierigkeit dar (Nuyettens et al. 2015). Ein Vergleich der Überlebensraten nach Radiatio mit dem vorliegenden Kollektiv erscheint nicht sinnvoll, da Patienten die für eine Bestrahlungstherapie vorgesehen werden häufig technisch, onkologisch oder funktionell inoperabel sind (Handy et al. 2017).

Bei der Manschettenresektion gelang es mit „effektiven Dosen“ alle sicht- und tastbaren Metastasen zu therapieren. Bei Auftreten einer erneuten Metastasierung besteht weiterhin die Möglichkeit zur Operation bzw. zur effektiven Radiotherapie.

4.8. Die Effizienz der Manschettenresektion bei EBM

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich innerhalb des medianen Follow up von 31,5 Monaten bei keinem der Patienten ein endobronchiales Rezidiv, so dass von einer außergewöhnlichen Symptom- und Lokalkontrolle auszugehen ist. Die Resektion einer zentralen Lungenmetastase ist somit effektiv. Sie bewahrt den Patienten vor akuten

Komplikationen bzw. behandelt diese.

Hellmann & Weichselbaum 1995 prägen die Theorie der Oligometastasierung und vermuten eine Form der Metastasierung, die durch ihre Limitation in Anzahl einer chirurgischen oder ablativen Therapie zugänglich sei (Hellmann & Weichselbaum 1995). Innerhalb des vorliegenden Kollektivs finden sich sechs Patienten mit einer solitären zentralen ggf. endobronchialen Metastasen. Nach Resektion dieser betrug die 5- Jahres- Überlebensrate 67%. 15 Patienten zeigten eine singuläre Lungenmetastase mit zusätzlichen Lymphknotenmetastasen, die 5- Jahres- Überlebensrate betrug 57%.

Eine zentrale Lungenmetastasierung konnte die Kriterien einer Oligometastasierung erfüllen. Es waren exzellente Krankheitsverläufe möglich, in Einzelfällen stellte die Resektion die einzige Behandlungsmaßnahme dar.

Die Häufigkeit eines extrathorakalen Rezidivs und einer erneuten Lungenmetastasierung zeigten jedoch, dass eine tatsächliche Kuration bei einer zentralen Lungenmetastasierung nur selten gelang.

4.9. Ausblick

Die vorliegende Arbeit konnte beweisen, dass eine chirurgische Lokalthherapie in Form einer Manschettenresektion bei Patienten mit endobronchialer Metastasierung gerechtfertigt war. Sowohl Lokalkontrolle als auch das Überleben belegten dies.

In Kenntnis der hohen Inzidenz extrathorakaler Metastasen im Krankheitsverlauf sind die Nachsorgeintervalle engzuhalten.

Trotz vollständiger Resektion und bildgebender Vollremission ist über „adjuvante“ systemtherapeutische Maßnahmen im Einzelfall zu entscheiden.

Zusammenfassung

Zentrale und endobronchiale Metastasen haben eine schlechte Prognose. Wenige Fallserien berichten Ergebnisse zur Behandlung endobronchialer Metastasen bzw. zu Manschettenresektionen in der Metastasenchirurgie.

Ein Einfluss der Resektion der endobronchialen Metastase auf das Überleben wird vermutet. Chirurgische Fallserien entstammen vorrangig den 1980-iger Jahren. Sie zeigen eine signifikante Verschlechterung des Überlebens im Falle einer endobronchialen Metastasierung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es an einem aktuellen Patientenkollektiv zu überprüfen, ob diese Beobachtung fortbesteht.

Das untersuchte Kollektiv umfasste alle Patienten, die im Zeitraum zwischen 1999 und 2017 bei zentralen oder endobronchialen Metastasen extrapulmonaler Malignome mit einer Manschettenresektion operiert wurden. Die monozentrische Studie erfasste den Behandlungsverlauf prospektiv, die Datenanalyse erfolgte retrospektiv.

Bei 38 der 48 behandelten Patienten stellte eine endobronchiale Metastasierung die Indikation zur Manschettenresektion dar. Kolorektale Karzinome (33,3%) und Nierenzellkarzinome (20,8%) waren die hauptsächlich behandelten Entitäten. Eine solitäre Lungenmetastasierung bestand bei nur bei sechs Patienten (12,2%). 16 Patienten (12,6%) hatten zum Zeitpunkt der Manschettenresektion bilaterale Metastasen, bei elf Patienten (68,8%) gelang sequentiell eine komplette Metastasektomie.

Es kamen sechs Formen der Manschettenresektion zur Anwendung, Oberlappenmanschettenresektionen überwogen, bronchovaskuläre Manschettenresektionen machten einen Anteil von 32,7% (n=16) aus. Morbidität und Mortalität betrugen 34,7% bzw. 0%. Die R0, R1 und R2 Resektionsquote betrug 93,9%, 6,1% bzw. 0%. Die Anzahl, der im Mittel resezierten Metastasen, betrug 2,56. 68,8% der Patienten (n=33) hatten einen Lymphknotenbefall. Ein endobronchiales Rezidiv wurde bei keinem Patienten beobachtet.

Das mediane Überleben betrug 33 Monate (95% KI 20,8- 45,2 Monate). Die 1-, 3-, 5- und 10 Jahres- Überlebensraten betrugen 83%, 48%, 40% bzw. 31%. Von einem Einfluss der Grunderkrankung auf das Überleben nach der Resektion war auszugehen. Der präoperative Nachweis einer endobronchialen Metastasierung hatte keinen Einfluss auf das Überleben, ebenso zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Entstehungsmechanismus der endobronchialen Metastasierung und dem Überleben. Ein Lymphknotenbefall beeinflusste das Überleben nicht (p=0,727). Inkomplette

Resektionen waren mit einem signifikant kürzeren Überleben verbunden ($p=0,010$).

Das Auftreten einer extrathorakalen Metastasierung im Verlauf nach Lungenmetastasenresektion beeinflusste die Überlebenswahrscheinlichkeit hoch signifikant ($p=0,000$).

Trotz einer erneuten Lungenmetastasierung ist nach Resektion dieser ein Langzeitüberleben möglich.

Die vorliegende Arbeit beschreibt, nach bestem Wissen des Autors, das größte Patientenkollektiv mit endobronchialen Metastasen, das operativ mit einer Manschettenresektion behandelt wurde. Im Vergleich zu konservativen Studien zeigte sich teilweise ein über 20 Monate längeres Überleben.

Die vorliegende Arbeit konnte den bisher ausschließlich vermuteten Zusammenhang zwischen der Resektion einer endobronchialen Metastase und verlängertem Überleben zeigen. Manschettenresektion konnten mit weniger strenger Selektion als Pneumonektomien in der Metastasenchirurgie erfolgen.

Die Resektion der endobronchialen Metastase stellte eine Lokalthherapie dar, die eine akute Exazerbation einer Tumorerkrankung behandelte. Im Einzelfall gelang eine dauerhafte generelle Remission der Erkrankung.

Manschettenresektionen bei Lungenmetastasen waren mit gleicher Sicherheit und gleicher Radikalität wie Lungenkarzinomresektionen durchführbar.

Der hohe Anteil extrathorakaler Rezidive erforderte ein engmaschiges Follow up. Auch bei bildgebender Vollremission der Erkrankung nach Resektion ist über adjuvante systemtherapeutische Maßnahmen im Einzelfall zu entscheiden.

Manschettenresektion hatten eine hervorragende Lokalkontrolle bei endobronchialen und zentralen Metastasen. Ihre Komplikationsraten entsprachen denen der Lungenkarzinomchirurgie. Auch im nodal positiven Stadium und bei bilateralem Befall konnten sie angewandt werden.

Summary

Central and endobronchial metastases have a poor prognosis. Few case series report results on the treatment of endobronchial metastases respectively sleeve resections in metastatic surgery. An influence of endobronchial metastasis resection on survival is suspected. Surgical case series originate mainly from the 1980s. They show a significant reduction of survival in case of endobronchial metastasis.

The aim of the present study was to examine whether this observation persists in a current patient population.

The investigated collective included all patients who underwent sleeve resection for central or endobronchial metastases of extrapulmonary malignancies between 1999 and 2017. This monocentric study recorded the course of treatment prospectively, the data analysis was retrospective.

In 38 of the 48 patients treated, endobronchial metastases were the indication for the sleeve lobectomy. Colorectal carcinoma (33.3%) and renal cell carcinoma (20.8%) were the main treated entities. Only six patients (12,2%) had a solitary lung metastasis. 16 patients (12.6%) had bilateral metastases at the time of sleeve resection, in eleven patients (68.8%) a complete metastasectomy was performed sequentially.

Six types of sleeve resection were used, upper sleeve lobectomies were predominant, bronchovascular sleeve resections accounted for 32.7% (n=16). Morbidity and mortality were 34.7% and 0%, respectively. The R0, R1 and R2 resection rates were 93.9%, 6.1% and 0%, respectively. The average number of metastases resected was 2.56. 68.8% of patients (n=33) had lymph node involvement. Endobronchial recurrence was not observed in any patient during follow-up.

The median survival was 33 months (95% CI 20.8- 45.2 months). The 1-, 3-, 5- and 10-year survival rates were 83%, 48%, 40% and 31%, respectively. An influence of the underlying disease on the survival after resection could be assumed. The preoperative evidence of endobronchial metastasis had no influence on survival, nor was there a correlation between the mechanism of endobronchial metastasis and survival. Lymph node involvement did not influence survival (p=0.727). Incomplete resections were associated with a significantly shorter survival (p=0.010).

The occurrence of extrathoracic metastases during the course had a highly significant impact on the probability of survival (p=0.000). If a new lung metastases occurred and were resectable long- term survival is possible.

To the best of the author's knowledge, this paper describes the largest patient series with endobronchial metastases that was surgically treated with sleeve resection.

Compared to conservative studies, survival was in some cases more than 20 months longer.

The present study was able to show the connection between endobronchial metastasis resection and prolonged survival, which had been suspected until now. Sleeve resections could be performed with less strict selection than pneumonectomies in metastatic surgery.

Resection of endobronchial metastasis was a local therapy to treat acute exacerbation of a tumor disease. In some cases, a permanent general remission of the disease was achieved.

Sleeve resections for lung metastases were performed with the same safety and radicality as lung cancer resections.

The high proportion of extrathoracic recurrences required a close follow-up. Even in the case of full remission of the disease after resection, adjuvant systemic therapeutic measures should be decided on in an individual case.

Sleeve resections had an excellent local control in endobronchial and central metastases. The complication rates corresponded to those of lung carcinoma surgery. They could also be applied in the case of a nodal positive stage and in bilateral cases.

7. Literaturverzeichnis

Abrams H, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950 Jan;3(1):74-85.

Akamine T, Toyokawa G, Kohashi K, Matsubara T, Kozuma Y, Haratake N, Takamori S, Katsura M, Takada K, Shoji F, Okamoto T, Oda Y, Maehara Y. Successful resection of a tracheal metastasis of rectal cancer: a case report. *J Thorac Dis*. 2017 Sep;9(9):E797-E800

Akoglu S, Uçan ES, Celik G, Sener G, Sevinç C, Kiling O, Itil O. Endobronchial metastases from extrathoracic malignancies. *Clin Exp Metastasis*. 2005;22(7):587-91.

Alexander J, Hagt C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet*. 1947 Aug; 85(2):129-46.

Bartlett EK, Simmons KD, Wachtel H, Roses RE, Fraker DL, Kelz RR, Karakousis GC. The rise in metastasectomy across cancer types over the past decade. *Cancer*. 2015 Mar 1;121(5):747-57.

Baumgartner WA, Mark JBD. Metastatic malignancies from distant sites to the tracheobronchial tree. *Thorac Cardiovas Surg* 1980; 79:499–503

Berry MF. Role of segmentectomy for pulmonary metastases. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3(2):176-182

Bölükbas S, Sponholz S, Kudelin N, Eberlein M, Schirren J. Risk factors for lymph node metastases and prognosticators of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2014 Jun;97(6):1926-32.

Braman SS, Whitcomb ME. Endobronchial metastasis. *Arch Intern Med* 1975; 135: 543-7.

Byers TE, Vena JE, Rzepka TF. Predilection of lung cancer for the upper lobes: an epidemiologic inquiry. *J Natl Cancer Inst*. 1984 Jun;72(6):1271-5.

Casiraghi M, Maisonneuve P, Brambilla D, Petrella F, Solli P, Guarize J, De Marinis F, Spaggiari L. The role of extended pulmonary metastasectomy. *J Thorac Oncol*. 2015 Jun;10(6):924-9.

Cerfolio RJ, McCarty T, Bryant AS. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 May;35(5):786-91;

Dalar L, Özdemir C, Sökücü S, Karasulu L, Altın S. Bronchoscopic palliation to treat endobronchial metastasis of the tracheobronchial tree. *Respir Investig*. 2016 Mar;54(2):116-20.

De Leyn P, Moons J, Vansteenkiste J, Verbeken E, Van Raemdonck D, Nafteux P, Decaluwe H, Lerut T. Survival after resection of synchronous bilateral lung cancer *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Dec;34(6):1215-22.

- Divis G. Ein Beitrag zur operativen Therapie der Lungengeschwülste. *Acta Chir Scand* (1927) 62:329-341.
- Downey RJ, Bains MS. Open Surgical Approaches for Pulmonary Metastasectomy. *Thorac Surg Clin*. 2016 Feb;26(1):13-8.
- Dursun AB, Demirag F, Bayiz H, Sertkaya D. Endobronchial metastases: a clinicopathological analysis. *Respirology* (2005) 10 , 510–514
- Faber LP. Sleeve resections. Ed Franco, Putnam JB. *Advanced therapy in Thoracic Surgery*. Hamilton. B.C. Decker; 1998: 162-173.
- Fadel E, Yildizeli B, Chapelier AR, Dicenta I, Mussot S, Darteville PG. Sleeve lobectomy for bronchogenic cancers: factors affecting survival. *Ann Thorac Surg*. 2002 Sep;74(3):851-8
- Falcoz PE, Conti M, Bouchet L, Chocron S, Puyraveau M, Mercier M, Etievent JP, Dahan M. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Feb;133(2):325-32. Epub 2007 Jan 9.
- Fisseler- Eckhoff A, Müller K- M. Differentialdiagnose primärer Lungentumoren und pulmonaler Metastasen. *Verh. Dtsch. Ges.Path.* (2000). 84, 106-117
- Fleming C, Rimner A, Foster A, Woo KM, Zhang Z, Wu AJ. Palliative efficacy and local control of conventional radiotherapy for lung metastases. *Ann Palliat Med*. 2017 Aug;6(Suppl 1):S21-S27.
- Gonzalez M, Litzistorf Y, Krueger T, Popeskou SG, Matzinger O, Ris HB, Gronchi F, Lovis A, Peters S. Impact of induction therapy on airway complications after sleeve lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jul;96(1):247-52. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.009. Epub 2013 May 16. (2013a)
- Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(2):572–9.(2013b)
- Graeter TP. [Sleeve lobectomy: perioperative risks and functional results].[Article in German] *Chirurg*. 2013 Jun;84(6):469-73.
- Handy JR, Bremner RM, Crocenzi TS, Detterbeck FC, Fernando HC, Fidias PM, Firestone S, Johnstone CA, Lanuti M, Little VR, Kesler KA, Mitchell JD, Pass HI, Ross HJ, Varghese TK. Expert Consensus Document on Pulmonary Metastasectomy. *Ann Thorac Surg*. 2019 Feb;107(2):631-649.
- Harada H, Okada M, Sakamoto T, et al. Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2041-5
- Hattori A, Suzuki K, Takamochi K, Oh S. Is Bilateral Pulmonary Lobectomy Feasible in Patients with Bilateral Lung Cancers? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Oct;63(7):589-96
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995 Jan;13(1):8-10.

Heitmiller RF, Marasco WJ, Hruban RH, Marsh BR. Endobronchial metastasis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993 Sep;106(3):537-42

Hoetzenecker K, Lang G, Klepetko W. Grenzen der pulmonalen Metastasektomie. in Hrsg. Limmer S. Lungenmetastasen- Diagnostik- Therapie- Tumorspezifisches Vorgehen. Berlin, Heilelberg. Springer Verlag (2015). 69-75.

Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T; ESTS Pulmonary Metastasectomy Working Group. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. J Thorac Oncol. 2008 Nov;3(11):1257-66.

Johnston JB, Jones PH The Treatment of Bronchial Carcinoma by Lobectomy and Sleeve Resection of the main bronchus. Thorax 1959 14:48-54.

Karaindros G, Schirren M, Sponholz S, Fischer A, Schirren J Die besondere Manschettenresektion (Kongressbeitrag) , Zentralbl Chir 2016; 141 - P15

Katsimbri PP, Bamias AT, Froudarakis ME, Peponis IA, Constantopoulos SH, Pavlidis NA. Endobronchial metastases secondary to solid tumors: report of eight cases and review of the literature. Lung Cancer. 2000 May;28(2):163-70.

Khattak MA, Fisher RA, Pickering LM, Gore ME, Larkin JM. Keenan RJ. Endobronchial metastases from renal cell carcinoma: a late manifestation of the disease with an increasing incidence. BJU Int. 2012 Nov;110(10):1407-8.

Kiani B, Magro CM, Ross P. Endobronchial presentation of Hodgkin lymphoma: a review of the literature. Ann Thorac Surg. 2003 Sep;76(3):967-72.

Kim AW, Liptay MJ, Saclarides TJ, Warren WH. Endobronchial colorectal metastasis versus primary lung cancer: a tale of two sleeve right upper lobectomies. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009 Aug;9(2):379-81.

Kim JH, Min D, Song SH, Lee JH, Jeong HC, Kim EK. Endobronchial metastases from extrathoracic malignancies: recent 10 years' experience in a single university hospital. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2013 Apr;74(4):169-76.

Kiryu T, Hoshi H, Matsui E, Iwata H, Kokubo M, Shimokawa K, Kawaguchi S. Koong HN Endotracheal/endobronchial metastases : clinicopathologic study with special reference to developmental modes. Chest. 2001 Mar;119(3):768-75.

Koong HN, Pastorino U, Ginsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? International Registry of Lung Metastases. Ann Thorac Surg. 1999 Dec;68(6):2039-43.

Krönlein E. Ueber Lungenchirurgie. Berliner Klinische Wochenschrift, 1884, S129-136.

Kudelin N, Bölükbas S, Eberlein M, Schirren J. Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience. Ann Thorac Surg. 2013 Jul;96(1):265-70.

Lee SH, Jung JY, Kim DH, Lee SK, Kim SY, Kim EY, Kang YA, Park MS, Kim YS, Chang J, Kim SK. Endobronchial metastases from extrathoracic malignancy. *Yonsei Med J*. 2013 Mar 1;54(2):403-9.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, AWMF Registernummer: 032045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 26.04.2020)

Leschber G. Open Wedge Resection of the Lung. in *ESTS Textbook of Thoracic Surgery*. Hrsg. Jaroslaw Kuzdzal. Cracow. Medycyna Praktyczna; 2014:869-874.

Lück. Systemische Therapie des metastasierte Mammakarzinoms. *In* Hrsg. Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn W, Mammakarzinom interdisziplinär. Springer. Heidelberg 2010. 228-243

Ludwig C, Stoelben E. A new classification of bronchial anastomosis after sleeve lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Oct;144(4):808-12.

Ma Z, Dong A, Fan J, Cheng H Does Sleeve Lobectomy Concomitant With or Without Pulmonary Artery Reconstruction (Double Sleeve) Have Favorable Results for Non-Small Cell Lung Cancer Compared With Pneumonectomy? A Meta-Analysis. *Review Eur J Cardiothorac Sur* 2007 Jul;32(1):20-8.

Marchioni A, Lasagni A, Busca A, Cavazza A, Agostini L, Migaldi M, Corradini P, Rossi G. Endobronchial metastasis: an epidemiologic and clinicopathologic study of 174 consecutive cases. *Lung Cancer*. 2014 Jun;84(3):222-8.

Matsutani N, Okumura S, Yoshino I, Ikeda N, Ozeki Y, Kawamura M. The Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pneumonectomy in pulmonary metastasis. *Journal of thoracic disease*. (2017) 9(11), pp.4523–4530.

Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2002 Mar;23(1):137-58, ix.

Migliore, M. Jakovic R, Hensens A, Klepetko W. Extending Surgery for Pulmonary Metastasectomy: What Are the Limits? 2010. *JTO Acquisition*, 5, pp.S155–S160

Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, Nofroni I. Pulmonary metastasectomy: might the type of resection affect survival? *J Surg Oncol*. 2001 Jan;76(1):47-52.

Nuytens JJ, van der Voort van Zyp NC, Verhoef C, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastases to the lung: a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:337–43.

Oguzhan S, Mese M, Schirren M, Baladov M, Schirren J. [The technique of thoracic lymph node dissection]. *Chirurg*. 2019 Dec;90(12):966-973

Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP, Jemal A. Prevalence, Prognostic Implications, and Survival Modulators of Incompletely Resected Non-Small Cell Lung Cancer in the U.S. National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1)

Pagès PB, Mordant P, Renaud S, Brouchet L, Thomas PA, Dahan M, Bernard A; Epithor Project (French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery). Sleeve lobectomy may provide better outcomes than pneumonectomy for non-small cell lung cancer. A decade in a nationwide study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Jan;153(1):184-195.e3.

Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases-- The international Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 113: 37-49.

Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, Fidler V, Pruim J, Groen HJ. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med.* 2000 Jul 27;343(4):254-61.

Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2002 Nov;74(5):1653-7.

Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg.* 2006 Feb;81(2):448-54.

Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Sep;126(3):732-9.

Pichlmaier H, Spelsberg F. Organ preserving surgery in bronchial carcinoma. *Langenbecks Arch Chir.* 1971;328(3):221-34

Putnam JB Jr, Suell DM, Natarajan G, Roth JA. Extended resection of pulmonary metastases: is the risk justified? *Ann Thorac Surg.* 1993 Jun;55(6):1440-6.

Reinersman JM, Wigle DA. Lymphadenectomy During Pulmonary Metastasectomy. *Thorac Surg Clin.* 2016 Feb;26(1):35-40.

Renaud S, Falcoz PE, Alifano M, Olland A, Magdeleinat P, Pagès O, Regnard JF, Massard G. Systematic lymph node dissection in lung metastasectomy of renal cell carcinoma: an 18 years of experience. *J Surg Oncol.* 2014 Jun;109(8):823-9.

Renaud S, Seitlinger J, Lawati YA, Guerrera F, Falcoz PE, Massard G, Ferri L, Spicer J. Anatomical Resections Improve Survival Following Lung Metastasectomy of Colorectal Cancer Harboring KRAS Mutations. *Ann Surg.* 2019 Dec;270(6):1170-1177.

Rodríguez-Fuster A, Belda-Sanchis J, Aguiló R, Embun R, Mojal S, Call S, Molins L, Rivas de Andrés JJ; GECMP-CCR-SEPAR. Morbidity and mortality in a large series of surgical patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma: a prospective multicentre Spanish study (GECMP-CCR-SEPAR). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Apr;45(4):671-6.

Röpke, W. Mehrjährige Heilung nach Operation eines Lungencarcinoms. *Zentral f Chir* (1937) (64), pp.803–806.

Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. Chest 1995; 107:322S-331S.

Salati M, Refai M, Pompili C, Xiumè F, Sabbatini A, Brunelli A. Major morbidity after lung resection: a comparison between the European Society of Thoracic Surgeons Database system and the Thoracic Morbidity and Mortality system. J Thorac Dis. 2013 Jun;5(3):217-22.

Salud A, Porcel JM, Rovirosa A, et al. Endobronchial metastatic disease: analysis of 32 cases. J Surg Oncol 1996; 62:249–252

Schirren J, Bölükbas S, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Trainer S, Beqiri S. Prospective Study on Perioperative Risks and Functional Results in Bronchial and Bronchovascular Sleeve Resections Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Feb;57(1):35-41.

Schirren J, Eberlein M, Fischer A, Bölükbas S. The role of sleeve resections in advanced nodal disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 Nov;40(5):1157-63.

Schirren J, Muley T, Schneider P, Kugler C, Trainer C, Bülzebrück H, Vogt- Mooykopf I. Chirurgische Therapie der Lungenmetastasen. in Thoraxtumoren- Diagnostik- Staging- gegenwärtiges Therapiekonzept. Drings P, Vogt Moykopf I Hrsg. 2. Auflage.(1998) Springer Verlag. 640-669

Schirren J, Richter W, Schneider P, Vogt-Moykopf I. [Principles and results of systematic lymph node dissection in surgically treated bronchial carcinoma]. Chirurg. 1996 Sep;67(9):869-76.

Schirren J, Schirren M, Lampl L, Sponholz S. Surgery for pulmonary metastases: quo vadis? Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Mar 1;51(3):408-410.

Schirren J, Schirren M, Passalacqua M, Bölükbas S. [Pneumonectomy: an alternative to sleeve resection in lung cancer patients?]. Chirurg. 2013 Jun;84(6):474-8.

Schirren M, Bölükbas S, Oguzhan S, Sponholz S, Schirren J. Surgical therapy of lung metastases. Chirurg. 2014 Sep;85(9):833-42

Schirren M, Sponholz S, Oguzhan S, Kudelin N, Ruf C, Trainer S, Schirren J. [Intraoperative bleeding during thoracic surgery : avoidance strategies and surgical treatment concepts]. Chirurg. 2015 May;86(5):453-8.

Schulz V, Meyer G, Vogt- Moykopf I. Invasiv Bioptic Diagnosis of Pulmonary Metastases. in Drings P, Vogt-Moykopf I (eds): Therapy of Lung Metastases. Symposium 'Die Therapie von Lungenmetastasen im interdisziplinären Konzept', Heidelberg, June 1986: Proceedings. Contrib Oncol. Basel, Karger, 1988, vol 30, pp 76-107

Seebacher G, Decker S, Fischer JR, Held M, Schäfers HJ, Graeter TP. Unexpected lymph node disease in resections for pulmonary metastases. Ann Thorac Surg. 2015;99(1):231-6.

Shepard MP. Endobronchial metastatic disease. Thorax 1982;77:362-365

Shiono S, Matsutani N, Okumura S, Nakajima J, Horio H, Kohno M, Ikeda N, Kawamura M. Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. The prognostic impact of lymph-node

- dissection on lobectomy for pulmonary metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Oct;48(4):616-21; discussion 621.
- Sørensen, J.B.. Endobronchial metastases from extrapulmonary solid tumors. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2004. 43(1), pp.73–79.
- Spaggiari L, Grunenwald DH, Girard P, Solli P, Le Chevalier T. Pneumonectomy for lung metastases: indications, risks, and outcome. *Ann Thorac Surg.* 1998 Dec;66(6):1930-3.
- Spiguel L, Fergusson M.K. Sleeve lobectomy versus Pneumonectomy for Lung cancer Patients with good pulmonary function. Fergusson M.K eds.. *Difficult Decisions in Thoracic Surgery- An Evidence – Based Approach.* Springer. London(2007). 103-109
- Sponholz S, Schirren M, Baldes N, Oguzhan S, Schirren J Repeat resection for recurrent pulmonary metastasis of colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Feb;402(1):77-85.
- Sponholz S, Schirren M, Kudelin N, Knöchlein E, Schirren J. Results of Pulmonary Resection: Other Epithelial Malignancies. *Thorac Surg Clin.* 2016 Feb;26(1):99-108.
- Sponholz S, Schirren M, Oguzhan S, Mese M, Schirren J. Long-term Outcome After Resection of Isolated Thoracic Lymph Node Metastases of Renal Cell Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2020 Jan;109(1):262-269.
- Sponholz S, Schirren M, Schirren J.[Rationale of thoracic lymph node dissection in pulmonary metastasectomy].[Article in German] *Chirurg.* 2019 Dec;90(12):991-996.
- Suito T, Yoshizu A, Shimizu K, Gotoh T. [Bilateral sleeve upper lobectomy for metachronous squamous cell carcinoma of the lung; report of a case]. *Kyobu Geka.* 2002 Feb;55(2):124-7
- Tanju S, Ziyade S, Erus S, Bayrak Y, Toker A, Dilege S. Extended resection: is it feasible for pulmonary metastases? *Ann Surg Oncol.* 2010 Jul;17(7):1912-6
- Tayama K, Ohtsuka S, Hayashi A, Takamori S, Shirouzu K. Endobronchial metastasis from rectal adenocarcinoma: report of a case. *Surg Today.* 1998;28(2):201-4.
- Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Lowe JE. Current morbidity, mortality, and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. *Ann Thorac Surg.* 1992 Aug;54(2):387-91.
- Terzi A, Lonardon A, Falezza G, Furlan G, Scanagatta P, Pasini F, Calabrò F. Sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer and carcinoids: results in 160 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 May;21(5):888-93.
- Thomas CP Conservative Resection of the Bronchial Tree *J R Coll Surg Edinb.* 1956 Mar;1(3):169-86.
- Thomford NR , Woolner LB , Clagett OT. The Surgical Treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965 Mar;49:357-63
- Treasure T, Macbeth F. Is Surgery Warranted for Oligometastatic Disease? *Thorac Surg Clin.* 2016 Feb;26(1):79-90.

Tsuboi R, Oki M, Saka H, Kogure Y, Oka S, Nakahata M, Hori K, Murakami Y, Ise Y, Moursi Ahmed SN, Tao M, Kitagawa C. Rigid bronchoscopic intervention for endobronchial metastasis of renal cell carcinoma. *Respir Investig*. 2016 Jul;54(4):250-4.

van Dorp M, Beck N, Steup WH, Schreurs WH. Surgical treatment of pulmonary metastases in the Netherlands: data from the Dutch Lung Cancer Audit for Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020 Apr 13. pii: ezaa090

Vinson PP, Martin WJ: Pulmonary metastasis from hypernephroma diagnosed by bronchoscopy. *Arch Otolaryngol* 1932;15:368-370

Vogt Moykopf I, Meyer G. Surgical Technique in Operations on Pulmonary Metastases Thorac. cardiovasc. Surgeon 34 (1986) 125- 132.

Vogt Moykopf I, Trainer S, Schirren J. Sleeve lobectomy. In: Shields TW (ed). General Thoracic Surgery, vol 1, 4th edn. Williams & Wilkins. Baltimore Philadelphia München. (1994) pp 452-460.

Vogt-Moykopf I, Fritz T, Meyer G, Bülzerbruck H, Daskos G. Bronchoplastic and angioplastic operation in bronchial carcinoma: long-term results of a retrospective analysis from 1973 to 1983. *Int Surg*. 1986 Oct-Dec;71(4):211-20.

Vogt-Moykopf I, Krysa S, Bülzebruck H, Schirren J. Surgery for pulmonary metastases. The Heidelberg experience. *Chest surgery clinics of North America*. 1994; 4(1), pp.85–112.

Vogt-Moykopf I., Meyer G. , Bülzebruck H. , Merkle N. M. , Langsdorf M. Indications and Long-Term Results in Surgery of Pulmonary Metastases. in Drings P, Vogt-Moykopf I (eds): Therapy of Lung Metastases. Symposium 'Die Therapie von Lungenmetastasen im interdisziplinären Konzept', Heidelberg, June 1986: Proceedings. *Contrib Oncol*. Basel, Karger, 1988, vol 30, pp 76-107

Wang CW, Wu TI, Yu CT, Wu YC, Teng YH, Chin SY, Lai CH, Chen TC. Usefulness of p16 for differentiating primary pulmonary squamous cell carcinoma from cervical squamous cell carcinoma metastatic to the lung. *Am J Clin Pathol*. 2009 May;131(5):715-22.

Watanabe Y, Kobayashi H, Murakami S, Sawa S, Shinagawa M, Iwa T. Bilateral sleeve lobectomy for metachronous multiple primary lung cancer. *Jpn J Surg*. 1986 Jan;16(1):56-61.

Weinlechner J. Tumoren an der Brust und deren Behandlung (Resektion der Rippen, Eröffnung der Brusthöhle, partielle Entfernung der Lunge). *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1882; 20- 21.

Welter S, Cheufou D, Ketscher C, et al. Risk factors for impaired lung function after pulmonary metastasectomy: a prospective observational study of 117 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:e22-7.

Welter S, Theegarten D, Trarbach T, Maletzki F, Stamatis G, Tötsch M. Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *May*;141(5):1218-22. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011

Winter H, Meimarakis G, Angele MK, Hummel M, Staehler M, Hoffmann RT, Hatz RA, Löhe F. Tumor infiltrated hilar and mediastinal lymph nodes are an independent prognostic factor for decreased survival after pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010 Nov;184(5):1888-94.

Yamamoto K, Miyamoto Y, Ohsumi A, Kojima F, Imanishi N, Matsuoka K, Ueda M, Hamada C. Sleeve lung resection for lung cancer: analysis according to the type of procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Nov;136(5):1349-56

Yamamoto Y, Hirata T, Fukuse T, Yokomise H, Ike O, Mizuno H, Wada H, Hitomi S, Nakamura T, Shimizu Y. [Diagnosis and surgical treatment of metastatic lung tumors]. *Gan To Kagaku Ryoho. Cancer and chemotherapy.* 1996 Sep; 23(10):1248-54.

Yildizeli B, Fadel E, Mussot S, Fabre D, Chataigner O, Darteville PG. Morbidity, mortality, and long-term survival after sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Jan;31(1):95-102.

Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, Makita M, Iwase T, Kasumi F, Okumura S, Sato Y, Nakagawa K. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Aug;110(3):485-91.

Yuncu G, Sevinc S, Ozturk B, Kiter G, Bir F, Karabulut N. Bilateral sleeve lobectomy for synchronized bilateral central carcinoid tumor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jun;133(6):1660-1.

Zenker, K. Zur Lehre von der Metastasenbildung der Sarcome. *Archiv f. pathol. Anat.* 120, 68–94 (1890).

Zetter BR. The cellular basis of site-specific tumor metastasis. *N Engl J Med.* 1990 Mar 1;322(9):605-12.


Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1.:	Bronchovaskuläre Manschettenresektion	13
Abb. 1.2.:	Doppelmanschette links bei Infiltration der Pulmonalarterie	14
Abb. 1.3.:	EBM rechter Hauptbronchus (Niere).....	15
Abb. 1.4.:	EBM linker Oberlappen (Niere).....	16
Abb. 1.5.:	Extrabronchiale Lymphknotenmetastase bei Kolonkarzinom.....	16
Abb. 1.6.:	CT Befunde bei EBM	19
Abb. 1.7.:	Schematische Darstellung der EBM	20
Abb. 1.8.:	Bronchoskopischer Befund einer EBM	22
Abb. 2.1.:	Endoskopischer Befund bei EBM	26
Abb. 2.2.:	Oberlappenmanschette rechts.....	31
Abb. 2.3.:	Untere Bilobektomie mit Y- Manschette Hauptbronchus	31
Abb. 2.4.:	Unterlappenresektion mit Y- Manschette Br. intermedius	32
Abb. 2.5.:	Erweiterte Pneumonektomie mit Bifurkationsresektion	32
Abb. 2.6.:	Schematische Darstellung Manschettenresektion linke Lunge	33
Abb. 2.7. a:	Technik der Bronchusanastomose	34
Abb. 2.7. b:	Technik der Bronchusanastomose	35
Abb. 2.8. a:	Technik der vaskulären Anastomose.....	36
Abb. 2.8. b:	Technik der vaskulären Anastomose.....	37
Abb. 3.1.:	Häufigkeit der Tumorentitäten	41
Abb. 3.2.a:	Relative Verteilung der Risikogruppen.....	53
Abb. 3.2.b:	Risikogruppierung bei EBM	53
Abb. 3.3.:	Gesamtüberleben.....	56
Abb. 3.4.:	Überleben nach Tumortyp.....	57
Abb. 3.5.:	Überleben kolorektales Karzinom und Nierenzellkarzinom.....	58
Abb. 3.6.:	Überleben nach ECOG Status.....	59
Abb. 3.7.:	Überleben bei endobronchialer Metastase (EBM)	60
Abb. 3.8.:	Überleben nach Entstehungsmechanismus der EBM.....	61
Abb. 3.9.:	Überleben nach Nodalstadium	62
Abb. 3.10.:	Überleben nach Risikogruppierung.....	63
Abb. 3.11.:	Überleben bei Metastasierung im erhaltenen Parenchym.....	64
Abb. 3.12.:	Überleben bei R2 kontralateral	65
Abb. 3.13.:	Überleben bei pulmonalem Rezidiv	66
Abb. 3.14.:	Überleben bei extrathorakaler Metastasierung im Verlauf	67

Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1.:	Keilresektionen in der Metastasenchirurgie	9
Tab. 1.2.:	Segmentresektionen in der Metastasenchirurgie	10
Tab. 1.3.:	Lobektomien in der Metastasenchirurgie	11
Tab. 1.4.:	Pneumonektomie in der Metastasenchirurgie	11
Tab. 1.5.:	Anteil der EBM an allen endobronchialen Tumoren	18
Tab. 1.6.:	Symptome bei endobronchialer Metastasierung (EBM)	18
Tab. 1.7.:	CT Befunde bei EBM	19
Tab. 1.8.:	Entstehungsmechanismen der EBM.....	20
Tab. 3.1.:	Primärtumordaten Karzinom.....	42
Tab. 3.2.:	Primärtumordaten Sarkom.....	43
Tab. 3.3.:	Primärtumordaten Melanom	43
Tab. 3.4.:	Funktionelles Staging	44
Tab. 3.5.:	Medianes Intervall ED Lunge / Manschette	45
Tab. 3.6.:	Vorausgegangene Lungenresektionen	46
Tab. 3.7.:	Befallsmuster vor Manschettenresektion (Karzinom).....	46
Tab. 3.8.:	Inzidenz der EBM und Intervall bis zur ED.....	47
Tab. 3.9.:	Verteilung der endobronchialen Metastasierung.....	48
Tab. 3.10.:	Typen der Manschettenresektion.....	49
Tab. 3.11.:	Postoperative Komplikationen	51
Tab. 3.12.:	Histopathologische Befunde Manschettenlobektomie.....	52
Tab. 3.13.:	Histopathologische Befunde Kontralaterale Metastasektomie	52
Tab. 3.14.:	Komplette Remission nach Metastasektomie	54
Tab. 3.15.:	Thorakales Rezidiv	55
Tab. 3.16.:	Patienten unter Risiko Gesamtüberleben	56
Tab. 3.17.:	Patienten unter Risiko Nodalstadium	62
Tab. 3.18.:	Medianes Überleben nach Risikogruppe	63
Tab. 3.19.:	1-, 3-, 5-, 10- Jahres- Überlebensraten nach Risikogruppe.....	63
Tab. 3.20.:	Ergebnisse der Überlebensanalysen	64
Tab. 4.1.:	Überleben bei EBM	83

Anlage 2: Operationskonferenzbogen



AGAPLESION
MARKUS KRANKENHAUS

Klinik für Thoraxchirurgie – Prof. Dr. med. Joachim Schirren
AGAPLESION MARKUS KRANKENHAUS
 Akademisches Lehrkrankenhaus der Goethe-Universität Frankfurt am Main
 Leitung: Professor Dr. med. J. Schirren

Patientenetikett

☐ Erstbehandlung
☐ Folgebehandlung / OP intern
☐ Folgebehandlung / OP extern

Datum: _____

Station: _____

Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich

Operationskonferenz

Blutgruppe: _____

Größe:

Gewicht:

Karnofsky: _____
(nur bei Tumorkranken)

Diagnose: _____

TNM praeop.: _____

Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

kardial

☐ Herz-Rhythmusstörung
☐ Herz-Schrittmacher
☐ KHK
☐ Herzinfarkt
☐ Herzinsuffizienz

☐ pulmonal: _____
☐ renal: _____
☐ hepatisch: _____
☐ gastrointestinal: _____
☐ sonstige: _____

☐ _____

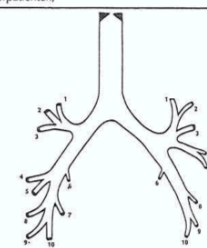
Diagnostik

☐ Schichtaufnahmen
☐ CT Schädel
☐ CT Abdomen
☐ CT Thorax

☐ BRSK
☐ MESK
☐ THSK
☐ NMR

☐ DSA/Angiographie
☐ PET
☐ Ultraschall
☐ Echokardiographie

☐ Knochen-Szintigramm
☐ Bronchosgraphie
☐ Sonstige



Pneumologischer Status präoperativ

VK

--	--

 l

FEV₁

--	--

 l

Ruhe

P_aO₂

--	--

 Torr

P_aCO₂

--	--

 Torr

Belastung

--	--	--

 Watt

--

 min

Perfusions-Szintigrafie

rechts

--	--

 %

links

--	--

 %

Vorbehandlung

a) jetzige Erkrankung

☐ OP Datum:

--	--	--	--

☐ Chemotherapie Datum:

--	--	--	--

 Anzahl Zyklen:

--

☐ Radiotherapie
☐ Hormontherapie

Vorbehandlung

b) Grunderkrankung (bei Metastasen: Primärtumor)

☐ OP Datum:

--	--	--	--

☐ Chemotherapie Datum:

--	--	--	--

 Anzahl Zyklen:

--

☐ Radiotherapie
☐ Hormontherapie

Procedere: _____

OP-Strategie: _____

Unterschrift _____

OP-Organisation
Qualitätssicherung
Anästhesie

Verteiler:
Bl. 1 – weiß
Bl. 2 – blau
Bl. 3 – rot
Bl. 4 – grün

Anlage 3: Operationsdokumentationsbogen

Dokumentation der Komplikationen

Intraoperative Komplikationen (chirurg. Komplikationen)

- ☐ Einriß zentraler Gefäße
☐ Rhythmusstörungen (kreislaufrelevant)
☐ Herzinfarkt
☐ HKST Therapie erfolgreich
☐ HKST Therapie erfolglos/Ursache: _____
☐ sonstige: _____
☐ regelrechter OP-Verlauf

Blutverlust intraoperativ

 ml

Blutersatz intraoperativ

Fremdblut: mlEigenblut: mlPostoperative Komplikationen ☐ regelrechter postop. Verlauf

Chirurgische:

- ☐ Nachblutung, therapiebedürftig
☐ Stumpf-Anastomosen-Insuffizienz
☐ Sero-/Pneumothorax
☐ Parenchymfistel, therapiebedürftig
☐ Chylothorax
☐ Recurrensparese
☐ Phrenicusporese
☐ _____

☐ pT ☐ pN ☐ Mpulm ☐ Mexrta ☐ Cextra

Kardiale Komplikationen:

- ☐ Rhythmusstörung (kreislaufrelevant)
☐ Herzinfarkt
☐ Herzinsuffizienz
☐ Lungenembolie
☐ HKST Therapie erfolgreich
☐ HKST Therapie erfolgreich
☐ _____

Intensivbehandlungstage

 Tage

Blutersatz postoperativ

 ml

Drainageverweildauer

 Tage

Infekte:

- ☐ Wundinfekt
☐ Pleuraempyem mit Bronchusfistel
☐ Pleuraempyem ohne Bronchusfistel
☐ Bronchusfistel ohne Infekt
☐ _____

Kreislauf-Komplikationen:

- ☐ hämorrhagischer Schock
☐ septischer Schock
☐ cardiogener Schock
☐ _____

Pulmonale Komplikationen:

- ☐ Sekretretention/Atelektase, therapiebedürftig
☐ Lungenödem
☐ Pneumonie
☐ Sepsis
☐ respiratorische Insuffizienz, beatmungspflichtig
☐ _____

Kreislauf-Komplikationen:

- ☐ Diabetes mellitus
☐ Lebersversagen
☐ Nierenversagen
☐ Gastro-Intestinale Blutung
☐ cerebro-vasculäre Insuffizienz
☐ Alkoholdelir
☐ Thrombose
☐ _____

☐ Exitus letalis Ursache:

- ☐ kardial ☐ OP-Folge
☐ Sektion ☐ pulmonal ☐ _____

Maßnahmen, chirurgisch:

- ☐ sekundäre Drainage
☐ Minitracheotomie
☐ Tracheotomie
☐ Bronchus-/Tracheaverschluss am:
☐ Rethorakotomie
☐ Wundrevision
☐ _____

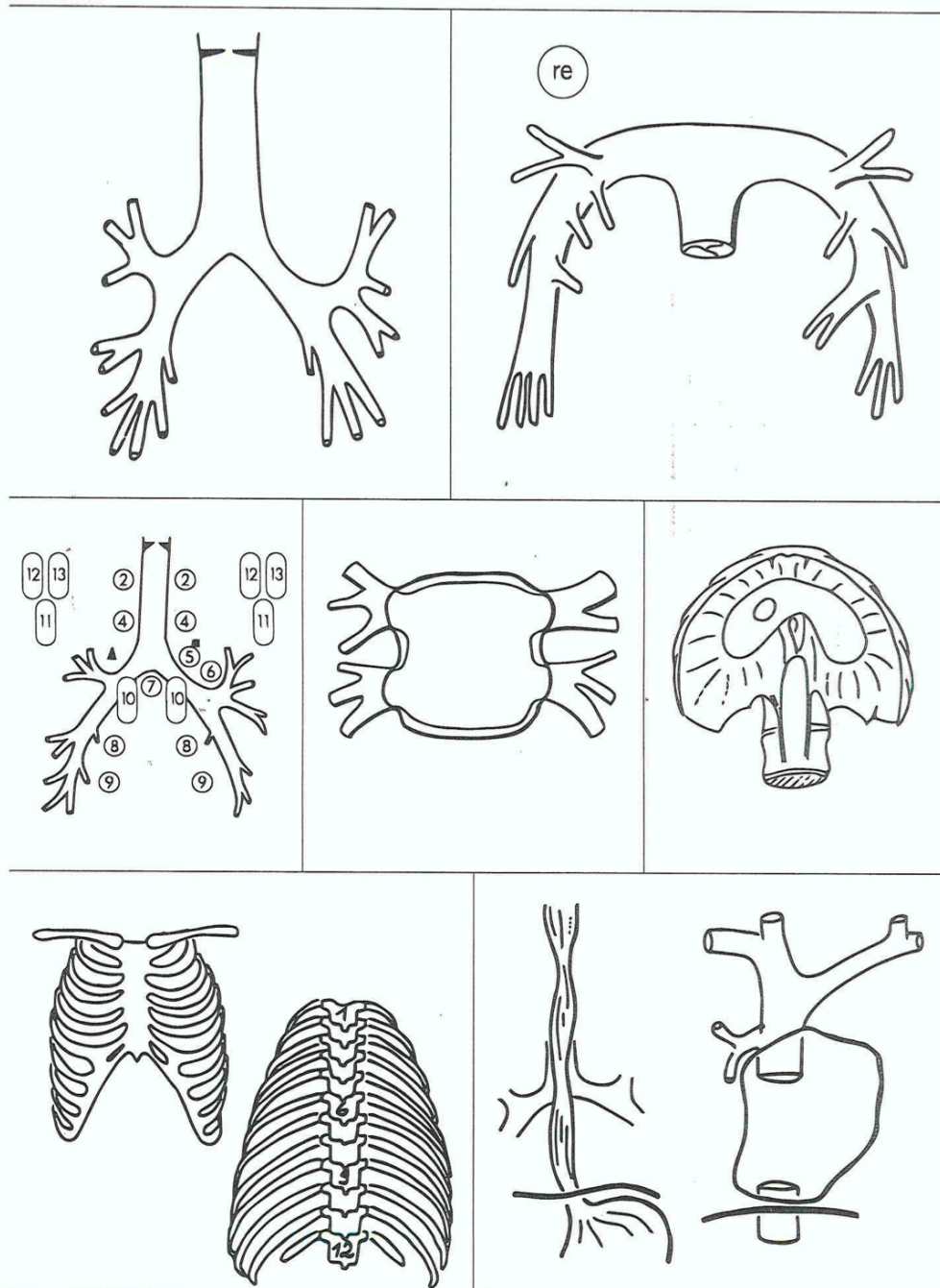
- ☐ Thromboseprophylaxe
☐ Antibiotikaprophylaxe

sonstige:

- ☐ BRSK-Absaugung
☐ KPDA
☐ Langzeit-Sedierung
☐ Antikoagulation
☐ Hämofiltration
☐ Cytostase
☐ Beatmung
☐ Pulmonalkatheter
☐ endoskopische Fibrinverklebung
☐ Wiederaufnahme auf Intensivstation
☐ Reintubation

Anlage 3: Operationsdokumentationsbogen

OP-Skizzen



Bitte Nahtmaterial und Resektionsausmass (in mm) eintragen und einzeichnen
(Bsp.: 20mm Einzelkopfnah 4/0 PDS)

Lebenslauf

Die Seiten 107- 108 enthalten persönliche Daten und sind deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren:

Medizinische Fakultät Pécs (Ungarn):

Prof. Dr. Fekete, Prof. Dr. Gallyas, Prof. Dr. Lengvári, Prof. Dr. Mess, Prof. Dr. Nemeth, Prof. Dr. Sétáló, Prof. Dr. Vertés, Prof. Dr. Visegrády, Prof. Dr. Wittmann, Prof. Dr. Ohmacht,

Ruprecht- Karls Universität Heidelberg Medizinische Fakultät Mannheim:

Prof. Dr. Bauer, Prof. Dr. Bohrer, Prof. Dr. Borggreffe, Prof. Dr. Fischer, Prof. Dr. Goerdts, Prof. Dr. Hennerici, Prof. Dr. Hof, Prof. Dr. Hörmann, Prof. Dr. Jonas, Prof. Dr. Klüter, Prof. Dr. Lemmer, Prof. Dr. Marx, Prof. Dr. Mattern, Prof. Dr. Meyer- Lindenberg, Prof. Dr. Michel, Prof. Dr. Neumeier, Prof. Dr. Obertacke, Prof. Dr. Post, Prof. Dr. Rappold, Prof. Dr. Riedel, Prof. Dr. Scharf, Prof. Dr. Schönberg, Prof. Dr. Schroten, Prof. Dr. Sütterlin, Prof. Dr. von Ackern, Prof. Dr. Wehling, Prof. Dr. Weiß.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. Andreas Kirschbaum, der die Verantwortung übernommen dieses komplexe Thema in einer Promotionsarbeit zusammenzufassen. Er hat hierbei mit wertvollen Anmerkungen und Ideen zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Außerdem bedanke ich mich sehr bei meinem Chef, thoraxchirurgischen Lehrer und Vater, Herrn Professor Dr. Joachim Schirren, der durch seinen wissenschaftlichen Weitblick und seine Unterstützung zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen hat.

Herr Dr. Stefan Sponholz hat mir als Freund und Kollege zur Seite gestanden.

Meine Ehefrau Valeria Schirren hat mit menschlicher Unterstützung und selbstvergessener Geduld zum Gelingen der Arbeit beigetragen. Die Geburt unserer Tochter Josephine hat den Abschluss dieser Arbeit entscheidend beeinflusst.

Ehrenwörtliche Erklärung

„Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel Manschettenresektionen in der Metastasenchirurgie – Indikation- Technik- Ergebnisse in der Klinik für Thoraxchirurgie des AGAPLESION Markus Krankenhauses Frankfurt unter Leitung von Prof. Dr. med. J. Schirren mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. A. Kirschbaum ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden auf der 135. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 26.-29. März 2019 in München präsentiert:

Schirren M, Kirschbaum A, Sponholz S, Schirren J

Erweiterte Metastasenchirurgie der Lunge:

Indikation, Technik und Ergebnisse broncho- und ggf. angioplastisch erweiterter Lobektomien

Ort, Datum, Unterschrift Doktorand

„Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.“

Ort, Datum, Unterschrift Referent